

SÍNTESIS DE (1,2,3,4-TETRAHIDRO)QUINOLINAS E ISOINDOLO[2,1-A]QUINOLIN-11(5H)-ONAS, POTENCIALES AGENTES ANTIOXIDANTES O ANTICANCERÍGENOS, VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER EN CONDICIONES DE QUÍMICA VERDE

DIEGO ROLANDO MERCHAN ARENAS



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
BUCARAMANGA
2015**

SÍNTESIS DE (1,2,3,4-TETRAHIDRO)QUINOLINAS E ISOINDOLO[2,1-A]QUINOLIN-11(5H)-ONAS, POTENCIALES AGENTES ANTIOXIDANTES O ANTICANCERÍGENOS, VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER EN CONDICIONES DE QUÍMICA VERDE

DIEGO ROLANDO MERCHAN ARENAS

Trabajo de Grado Para Optar el Título de Doctor en Química

Director

VLADIMIR V. KOUZNETSOV, *PhD, DSc*



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

2015

DEDICATORIA

A mi esposa Sindy y a mis hijas Dafne y Sally, las amo con toda mi alma y tanto este como todos mis logros son y serán para ustedes...

A mi Madre, Martha, quien logró brindarme todo lo que necesitaba para ser una persona útil para esta sociedad

A mis hermanos Jair, Stefanny y Camilo, gracias por su apoyo incondicional

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo y culminación de esta tesis doctoral se llevó a cabo gracias a la financiación de la Universidad Industrial de Santander y COLCIENCIAS a través del proyecto 1102-569-34597 contrato número RC-0346-2013 y el apoyo a doctorados nacionales convocatoria 494 del 2009.

De igual forma quiero agradecer a:

Mi Jefe, el profesor **Vladimir Kouznetsov**. Él merece todo el respeto y admiración que le tengo. No hay palabras ni gestos para expresar todo el agradecimiento que siento hacía él. Espero ante sus ojos y su criterio haberme ganado el reconocimiento de ser Doctor, pero no por cumplir los requisitos, sino por mi manera de enfrentar los desafíos que demanda la ciencia. Me siento muy contento de haber sido su alumno, muchas gracias.

Profesor **Francisco Arvelo** por su contribución en el desarrollo de los ensayos citotóxicos contra líneas celulares de cáncer.

Felipe Sojo, quien pacientemente me orientó en el desarrollo experimental de los análisis de citotoxicidad.

Profesora **Liliana Betancourt** y su grupo de investigación en especial a Julieth y Verónica, quienes llevaron a cabo los análisis citotóxicos de nuestros compuestos en diferentes líneas celulares.

Profesora **Leonor Y. Vargas**, por su aporte en el desarrollo de la tesis y su apoyo en momentos cruciales de la culminación de mi Doctorado.

Profesora **Elena Stanshenko**, por su valiosa colaboración en los ensayos por CG-EM.

Profesor **Nicolai Cramer** por su confianza en el desarrollo de sus proyectos en el LASC en el EPFL

Al jurado calificador por su paciencia e interés por leer el documento final y el reconocimiento hecho, justificado con su aprobación y distinción.

A todos los miembros del LQOBio, en especial a Gregorio, Josue, Villabo, Jhon Herwin, Fercho, Piru, Cesar y Carlos con quienes compartí mis mejores momentos en el laboratorio y me ayudaron en aspectos tanto laborales como de mi vida personal.

En general a todas las personas que me acompañaron durante el desarrollo de mi doctorado y que de alguna u otra forma estuvieron ahí para apoyarme.

CONTENIDO

	Pág.
<i>Introducción</i>	33
<i>1. Fundamentos teóricos</i>	41
1.1. Quinolinas y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (THQs)	42
1.1.1. Quinolinas y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas en la naturaleza	42
1.1.2. Síntesis de quinolinas y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas	44
1.1.2.1. Reacción de Diels-Alder	45
<i>2. Bibliografía</i>	49
<i>Capítulo I. Estudio de la reacción imino Diels-Alder tipo ABB', acceso efectivo bajo los protocolos de la química verde a las 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas</i>	53
<i>1. Antecedentes</i>	54
1.1. Importancia biomédica de las 2-metil-THQs	54
1.2. Aspectos sintéticos de la obtención de las 2-metil-THQs	56
1.2.1. Reacción imino Diels-Alder (imino DAR)	57
1.2.1.1. Química verde en la reacción de Diels-Alder	60
<i>2. Parte experimental</i>	66
2.1. Generalidades	66
2.2. Síntesis de 2-metil-THQs vía catálisis micelar	67
2.2.1. Metodología general	67
<i>3. Resultados y discusión</i>	80
3.1. Síntesis de nuevas 2-metil-THQs, empleando como alquenos activados enamidas cíclicas o acíclicas vía reacción imino DA tipo ABB'	80
3.1.1. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de las nuevas 4-amidil-2-metil-THQs. Influencia del tipo de catalizador y medio de reacción	82

3.1.2. Obtención y caracterización estructural de las nuevas 4-amidil-2-metil-THQs C-6 sustituidas 3a-t empleando SDS en solución acuosa, 12 mM a pH = 1.0	89
4. Conclusiones	109
5. Bibliografía	110
Capítulo II. Síntesis de híbridos (tetrahidro)quinolina-combretastatina A-4, potenciales agentes antitumorales y su obtención bajo condiciones eco-amigables de reacción	118
1. Antecedentes	119
1.1. Relación estructural entre la (tetrahidro)quinolina y la combretastatina A-4	122
1.1.1. Importancia de la combretastatina A-4 (CA-4)	122
1.1.2. Derivados (tetrahidro)quinolínicos con el fragmento A de la CA-4	124
2. Parte experimental	127
2.1. Generalidades	127
2.2. Síntesis de híbridos (tetrahidro)quinolina-combretastatina A-4, estudio de su obtención bajo condiciones de Química Verde	127
2.2.1. Metodología general	127
2.3. Desarrollo de nuevos parámetros verdes de reacción, hacia la obtención de híbridos (tetrahidro)quinolina-combretastatina A-4	138
2.3.1. Metodología general	138
3. Resultados y discusión	148
3.1. Construcción de híbridos quinolina-combretastatina A-4 vía reacción de imino DA	148
3.2. Desarrollo de nuevos parámetros verdes de reacción, para la obtención de híbridos (tetrahidro)quinolina-combretastatina A-4	167
3.3. Síntesis bajo catálisis micelar de 1,2,3,4-(tetrahidro)quinolinas y sus híbridos con combretastatina A-4	167
4. Conclusiones	189
5. Bibliografía	190
Capítulo III. Búsqueda y desarrollo de medios de reacción eco-amigables hacia la síntesis multicomponente de aza-policiclos tipo isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona, vía reacción imino DA de tres componentes	195

1. Antecedentes	196
1.1. Presencia de alcaloides aza-policíclicos en la naturaleza	196
1.2. Aspectos sintéticos en la preparación de aza-policiclos y análogos isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona	197
1.3. Modificaciones estructurales de la celulosa y su importancia en la síntesis orgánica, química verde y en el desarrollo de nuevos materiales	201
1.3.1. Síntesis y aplicaciones del ácido clorosulfónico anclado a la celulosa (Cell-SO ₃ H)	202
2. Parte experimental	204
2.1. Generalidades	204
2.2. Síntesis multicomponente de aza-policiclos tipo isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona, vía un proceso cascada, reacción imino Diels-Alder/lactamización intramolecular	204
2.2.1. Metodología general	204
2.2.1.1. Procedimiento para la preparación de ácido sulfónico anclado a celulosa amorfa, AMCell-SO ₃ H	205
2.2.1.2. Procedimiento general para la síntesis multicomponente de 6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-onas catalizada por AMCell-SO ₃ H usando fenilpropenos como dienófilos	205
2.2.1.3. Procedimiento general para la síntesis multicomponente de 6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-onas catalizada por BF ₃ ·OEt ₂ usando isopreno como dienófilo	220
3. Resultados y discusión	229
3.1. Obtención de los nuevos aza-policiclos tipo isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona, vía un proceso en cascada, reacción imino DA/lactamización	229
3.2. Síntesis multicomponente de 6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-onas catalizada por AMCell-SO ₃ H usando como dienófilos fenilpropenos	229
3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción hacia la síntesis de los nuevos aza-policiclos tipo isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona usando como dienófilos fenilpropenos	230
3.2.2. Síntesis y caracterización del ácido sulfónico anclado a celulosa amorfa molida (AMCell-SO ₃ H)	233
3.3. Síntesis multicomponente de 6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-onas catalizada por BF ₃ ·OEt ₂ usando isopreno como dienófilo	257

4. Conclusiones	273
5. Bibliografía	274
Capítulo IV. Bioprospección de nuevos derivados tetrahydroquinolínicos como agentes antioxidantes y anticancerígenos	281
1. Actividad secuestradora del radical ABTS^{•+} de un panel de las nuevas 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas <u>3a-t</u>	282
1.1. Antecedentes	282
1.1.1. Especies reactivas de oxígeno, efectos oxidativos y terapias	282
1.1.2. Antecedentes de las 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas y quinolinas como agentes antioxidantes	285
1.2. Parte experimental	287
1.2.1. Ensayo de decoloración del catión-radical ABTS ^{•+}	287
1.3. Resultados y discusión	288
2. Actividad citotóxica de un panel de muestras de las series 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-quinolina (<u>5a-r</u>), 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-(2'-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (<u>8a-i</u>) y 6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (<u>11a-s</u> y <u>14a-j</u>)	294
2.1. Antecedentes	294
2.1.1. El cáncer, situación actual en el mundo y Colombia	294
2.1.2. Medicamentos en la terapia contra el cáncer, generalidades y perspectivas	296
2.2. Parte experimental	298
2.2.1. Protocolo del ensayo MTT	298
2.2.1.1. Líneas celulares y medios	298
2.2.1.2. Viabilidad celular por el método del MTT	298
2.2.1.3. Análisis estadístico	299
2.3. Resultados y discusión	299
2.3.1. Herramientas quimio-informáticas en la síntesis <i>in silico</i>	299
2.3.2. Viabilidad celular por el ensayo del MTT	303
2.3.3. Resultados de actividad antitumoral para algunos compuestos de las series <u>5</u> y <u>8</u> , correspondiente a los derivados híbridos, (tetrahydro)quinolin-CA-4, ante las líneas celulares cancerígenas de leucemia y cérvix	310
2.4. Conclusiones	317

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Å: Armstrong

AB: Ácido de Brønsted

AcOEt: Acetato de etilo

AF: Ácido ftálico

AL: Ácido de Lewis

AMCell-SO₃H: Ácido clorosulfónico anclado a celulosa amorfa molida

An: Anisilo

ANF: Ácido nitro ftálico

Ar: Arilo

ax: Axial

Bd: Bezodioxolo

BM: “Ball milling”

c: Cuartete

°C: Grados Celsius

CA-4: Combretastatina A-4

CAN: Nitrato amónico cérico

CC: Cromatografía en columna

μCell-SO₃H: Ácido clorosulfónico anclado a celulosa microcristalina

CCF: Cromatografía en capa fina

CG-MS: Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas

CMC: “Critical micelar concentration”

COSY: “Correlation spectroscopy”

Cp: Ciclopentadieno

¹³C RMN: Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13

CTAB: “Cetyl trimethyl amonium bromide”

d: Doblete

Da: Dalton

DA: Diels-Alder

dc: Dobleta de cuartetos

dd: Doble doblete

DDQ: Diciano dicloro quinona

DEPT: “Distortionless Enhancement by Polarization Transfer”

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetil sulfóxido

DOS: “Diversity Oriented synthesis” (Síntesis dirigida a la diversidad)

DRX: Difracción de rayos X

ED-XRF: Difracción de rayos-X de fluorescencia de energía dispersa

EM: Espectrometría de Masas

EtOH: Etanol

eq: ecuatorial

eV: Electron Volt

EVE: Etil vinil éter

GEA: Grupo electro-atractor

GED: Grupo electro-donador

Gu: Guayacoilo

HMBC: “Heteronuclear multiple bond correlation” (correlación heteronuclear a múltiples enlaces)

HOMO: “Highest Occupied Molecular Orbital” (orbital molecular de más alta energía)

RMN ¹H: Resonancia Magnética Nuclear de Protón

HTS: “High Throughput Screening” (criado de alto rendimiento)

HSQC: “Heteronuclear single quantum correlation” (correlación heteronuclear cuántica única)

Hz: Hertz

IC₅₀: Concentración inhibitoria media

IPB: Ion pico de base

IR: Espectroscopia Infrarroja

J: Constante de acoplamiento

LiFOS: Perfluorooctanosulfonato de litio

LUMO: “Lowest Unoccupied Molecular Orbital” (orbital molecular de más baja energía)

m: Multiplete

M^{•+}: Ion molecular catión-radical

MBAVV: Molino de bolas de alta velocidad de vibración

Me: Metilo

MeCN: Acetonitrilo

min: Minutos

mL: Mililitros

m/z: Relación masa/carga

NMDA: *N*-metil diaspartato

NVA: *N*-vinil acetamida

NVC: *N*-vinil caprolactama

NVF: *N*-vinil formamida

NVP: *N*-vinil pirrolidona

OMe: Metoxi

P.f: Punto de fusión

Ph: Fenilo

P.M.: Peso Molecular

PMA: "Phosphomolybdic acid" (ácido fosfomolibdico)

ppm: Partes por millón

Q: Quinolina

R3C: Reacción de tres componentes

R_f: Factor de Retención en CCF

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

Rto: Rendimiento

s: Singulete

SAR: “Structure Activity Relationship” (relación estructura actividad)

SETR: “Single electron transfer reactions” (reacciones de transferencia de un electrón)

SDS: “Sodium dodecyl sulfate” (dodecil sulfato de sodio)

SEM: “Screening electronic microscopy” (microscopia electrónica de barrido)

t: Triplete

t.a: temperatura ambiente

TE: Transferencia de electrones

TFA: Ácido trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano

THQ: 1,2,3,4-Tetrahydroquinolina

TIC: “Total ion current” (corriente iónica total)

TMS: Tetrametilsilano

TPDSA: “Toluen-*para*-dodecyl sulfonic acid” (ácido *para*-toluen dodecil sulfónico)

***t_R*:** Tiempo de Retención en EM

***p*-TsOH:** Ácido *para*-tolúensulfónico

uma: Unidad de masa atómica

UV: Ultravioleta

Vib. T: Vibración de tensión

δ : Desplazamiento químico

LISTA DE ESQUEMAS

Número		Pág
		.
1	Construcción de los sistemas quinolina y 1,2,3,4-tetrahydroquinolina.	44
2	Mecanismo de DA: estados de transición propuestos.	46
3	Demostración experimental para la estereoespecificidad de la reacción de DA.	47
4	Conformación endo/exo en la reacción de DA.	47
5	Esquema general para la reacción de Povarov, síntesis de THQs y quinolinas.	48
6	Ciclación reductiva de <i>orto</i> -nitrochalconas, síntesis de 2-metil-THQs.	56
7	Síntesis de 2-metil-THQs vía derivatización de quinaldinas.	57
8	Diferentes tipos de la reacción de Povarov en la síntesis de THQs.	58
9	Síntesis de 1-benzoil-2-metil-THQs vía reacción de Povarov tipo ABAB.	58
10	Cicloadición [4+2] entre aza-chalconas y el Cp en medio acuoso.	62
11	Reacción de DA promovida por el uso de micelas como medio de reacción.	64
12	Reacción de DA entre 2-metilnaftalen-1,4-diona y el 2,3-dimetil-1,3-butadieno mediada por LiFOS.	65
13	Reacción de aza DA mediada por SDS, síntesis de piridonas.	65
14	Ruta empleada por Povarov y Mikhailov para la obtención de quinaldinas.	80
15	Estrategia sintética para acceder a las nuevas 4-amidil-2-metil-THQs.	81
16	Clasificación ABB' para un tipo de reacción de Povarov.	81

17	Mecanismo propuesto para la síntesis de 4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina bajo catálisis micelar.	88
18	Estado de transición hexacíclico, transposición de McLafferty.	93
19	Ruta de fragmentación que muestra la transposición de McLafferty propuesta para los compuestos 3a-3t .	95
20	Ruta de fragmentación propuesta del catión-radical de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-THQ 3j , generado bajo IE.	96
21	Selectividad hacia el cicloaducto <i>endo</i> en el mecanismo concertado.	106
22	Disposición y conformación espacial del intermediario catiónico en el mecanismo no concertado.	107
23	Síntesis de 2-aril-THQs vía reacción imino DA entre <i>N</i> -ariliminas y NVP.	120
24	Síntesis de 2-aril-THQs vía reacción imino DA multicomponente.	121
25	Síntesis de 2-aril-THQs vía reacción imino DA multicomponente en solventes fluorados.	121
26	Síntesis de derivados de la elepticina empleando EVE como dienófilo.	122
27	Síntesis de 5-amino-2-arilquinolinas con actividad antitumoral.	125
28	Síntesis de quinolindionas con el fragmento trimetoxibenzoilo.	126
29	Síntesis de indolo-quinolinas trimetoxi sustituidas.	126
30	Análisis retro-sintético de la síntesis de quinolinas con el fragmento A de la CA-4.	149
31	Optimización de las condiciones de la reacción de cicloadición [4+2].	150
32	Mecanismo de reacción por pasos propuesto para la formación del producto de reducción de 5a .	152
33	Mecanismo de reacción propuesto para la formación de 5a' donde el CAN actúa como ácido de Lewis.	153
34	Posible mecanismo de oxidación de la tetrahydroquinolina 5a .	154

35	Posible ruta de fragmentación del ion molecular de 5b , generado bajo impacto de electrones.	160
36	Catálisis micelar en dos tipos de reacción imino DA (ABB' y ABC).	168
37	Posible mecanismo de reacción hacia la obtención de las THQs 8a-i .	173
38	Posible ruta de fragmentación del catión radical de la THQ 8b , generado bajo IE.	177
39	Aproximación <i>endo</i> o <i>exo</i> entre el dieno y el dienófilo ante la posible vía de reacción concertada.	187
40	Posible orientación del intermediario de reacción a través de un mecanismo por pasos hacia la síntesis de la nueva serie de THQs 8a-i .	188
41	Síntesis de isoindolo[2,1-a]quinolinas a partir de 2-aminoacetofenonas y anhídrido ftálico.	197
42	Síntesis de isoindolo[2,1-a]quinolinas partiendo de anilinas y aldehídos.	198
43	Síntesis de isoindolo[2,1-a]quinolina vía olefinación del ión aciliminio.	198
44	Síntesis de isoindolo[2,1-a]quinolina vía ciclación intramolecular.	199
45	Cicloadición [4+2] de isoindolo[2,1-a]quinolina catalizada por BF ₃ ·OEt ₂ .	199
46	Síntesis de isoindolo[2,1-a]quinolina vía reacción de Povarov catalizada por TFA.	200
47	Derivados de la celulosa.	201
48	Síntesis de Cell-SO ₃ H.	202
49	Aplicación del sólido ácido, Cell-SO ₃ H, en química orgánica.	203
50	Análisis retro-sintético de las nuevas isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona.	230
51	Síntesis de μCCell-SO ₃ H y AMCell-SO ₃ H.	234

52	Dos mecanismos posibles en la síntesis de la isoindoloquinolina <u>11</u> .	239
53	Posible ruta de fragmentación de la isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona <u>11a</u> .	244
54	Posible mecanismo de reacción concertado hacia la formación del producto <i>trans</i> <u>11a</u> .	255
55	Posible mecanismo de reacción por pasos hacia la formación del producto <i>trans</i> <u>11a</u> .	256
56	Análisis retrosintético de las nuevas isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-onas 5-metil-5-vinil sustituidas.	258
57	Síntesis de la 5-metil-5-vinil-isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona, <u>14a</u> catalizada por BF ₃ ·OEt ₂ .	259
58	Posible ruta de fragmentación del catión-radical de la 5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona (<u>14a</u>).	264
59	Obtención del catión-radical ABTS ^{•+} .	289
60	Reacción de estabilización del ABTS ^{•+} , vía compuestos fenólicos.	292
61	Estabilización de peróxidos vía HAT de quinoxalinas.	292
62	Posible vía de estabilización del radical ABTS ^{•+} con <u>3a</u> .	293
63	Reducción del MTT hacia formazan vía actividad NADH.	305

LISTA DE FIGURAS

Número		Pág.
1	Quinolinas y 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (THQs) de origen natural.	42
2	Quinolinas y THQs naturales y sintéticas con actividad biológica.	43
3	4-Amidil y 2-metil quinolinas y tetrahydroquinolinas descubiertas por HTS.	54
4	Quinolinas y THQs, 2-alkil-1-bencensulfonil-sustituidas con aplicación biomédica.	55
5	Surfactantes más comunes y su clasificación.	63
6	Micro-arreglos micelares de los surfactantes.	63
7	Proceso de micelación.	85
8	Micrografía óptica del medio de reacción en presencia de SDS (12 mM, pH = 1.0).	87
9	Espectro IR de la <i>cis</i> -4-acetamidil-2-metil-THQ 3a .	91
10	TIC de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-acetil-2-metil-THQ 3j .	95
11	Espectro de masas de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-acetil-2-metil- THQs 3j .	95
12	Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz) de la <i>cis</i> -2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)- THQ 3n .	97
13	Espectro HSQC ¹ H- ¹³ C de la THQ 3n y su respectiva asignación.	98
14	Espectro ¹³ C de la THQ 3n y su respectiva asignación.	98
15	Espectro DEPT-135 superpuesto con ¹³ C de la THQ 3n y su respectiva asignación.	99
16	Espectro de correlación heteronuclear HMBC ¹ H- ¹³ C de la THQ 3n y su interacción H/C a largo alcance.	102
17	Clasificación de los protones anclados al anillo saturado de la THQ.	103
18	Regiones del espectro en las cuales se observa la multiplicidad de los protones 4-Hax', 3-Heq, 3-Hax y 2-Hax de la THQ 3n .	104

19	Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de la THQ 3n .	105
20	Representación elipsoidal anisotrópica para la unidad asimétrica de 3p .	108
21	2-Aril-THQs sintéticas y naturales con propiedades biológicas.	119
22	Combretastatina A-4 (CA-4) aislada de la corteza de <i>Combretum caffrum</i> .	123
23	Inhibidores de tubulina en el sitio de unión de la colchicina.	124
24	Diseño de nuevos derivados quinolínicos con el anillo A o B de la CA-4 en C-2.	149
25	Interacción imina - $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en el mecanismo de reacción.	150
26	Análisis del espectro IR de 5k y la asignación de sus modos vibracionales.	156
27	Espectro IR de 5d y sus vibraciones de tensión del grupo nitro.	157
28	Espectro IR de 5g y sus vibraciones de tensión del grupo hidroxilo.	157
29	TIC y espectro de masas de la 2-fenil-6-hidroxiquinolina (5b).	159
30	Espectro RMN de ^1H 400 Hz tomado para el compuesto 5b .	161
31	Expansión de la región aromática para el espectro RMN de ^1H 400 Hz de 5b .	162
32	Expansión de la región aromática para el espectro COSY 400 Hz de 5b .	163
33	Espectro RMN de ^1H 400 Hz tomado para el compuesto 5j y la expansión de su región alifática.	164
34	TIC del compuesto 6d .	170
35	Espectro de masas para la imina 6d .	170
36	Espectro de infrarrojo de la THQ 8a .	174
37	Espectro de infrarrojo de la THQ 8f .	174
38	Corriente iónica total reconstruida de la THQ 8a .	176
39	Espectro de masas de la THQ 8b .	176
40	Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de la THQ 8a .	177
41	Efecto AB para los protones 3'-H de las THQ 8a y 8b .	178

42	Análisis de la región aromática del anillo tetrahydroquinolínico de 8a .	179
43	Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la THQ 8h .	180
44	Espectro DEPT-135 superpuesto con ^{13}C de la THQ 8h y su respectiva asignación.	181
45	Región aromática del espectro RMN ^{13}C de la THQ 8h y los acoplamientos $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-F}$.	182
46	Espectro COSY de la THQ 8h y los acoplamientos $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$.	183
47	Conformación <i>trans</i> entre los protones 2-H y 3-H; 3-H y 4-H con sus constantes de acoplamiento de la THQ 8a .	186
48	Alcaloides aza policíclicos, isoindolo[2,1-a]isoquinolínicos, presentes en la naturaleza.	196
49	Isoindolo e indanona-quinolinas con actividad biológica.	197
50	Análisis IR de μCCell (a), AMCell (b), $\mu\text{CCell-SO}_3\text{H}$ (c) y AMCell- SO_3H (d).	234
51	Análisis por ED-XRF de los sólidos AMCell- SO_3H (azul) y μCCell (rojo).	235
52	Perfiles de difracción de μCCell (a), AMCell (24 h de molienda) (b), $\mu\text{CCell-SO}_3\text{H}$ (c) y AMCell- SO_3H (d).	236
53	Micrografías SEM con incrementos entre 10-100 μm para μCCell , a , b y c ; $\mu\text{CCell-SO}_3\text{H}$, d , e y f ; AMCell, g , f y h ; AMCell- SO_3H , i , j , y k .	237
54	Espectro de infrarrojo de la isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona 11a .	241
55	Registro de la TIC de la isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona 11a .	242
56	Espectro de masas de la isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona 11a .	243
57	Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para la isoindoloquinolona 11a .	246
58	Espectro de correlación homonuclear COSY $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ de la isoindoloquinolona 11a .	247
59	Espectro de correlación heteronuclear HSQC para la isoindoloquinolona 11a , zona alifática (a), zona aromática (b).	248

60	Espectro de ^{13}C de la isoindoloquinolona 11a y su respectiva asignación.	249
61	Espectro de RMN ^{13}C para la isoindoloquinolona 11e y sus constantes de acoplamiento C-F.	250
62	Conformación final <i>trans</i> de las isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-onas.	254
63	Posible conformación y diagrama 3D modelo de bolas y barras del compuesto 11r .	255
64	Modelos <i>N</i> -heterociclos obtenidos a partir de análogos del isopreno.	257
65	Espectro de IR de la 5-metil-3-metoxi-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona (14d).	261
66	TIC obtenida de la 5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona (14a).	262
67	Espectro de masas de la 5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona (14a).	263
68	Espectro de RMN ^1H (400 MHz) en DMSO de la 3-metil-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona (14b).	265
69	Superposición de los espectros de DEPT 135 y RMN ^{13}C (100) MHz de la 3-metil-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona (14b).	267
70	Espectro HSQC y su expansión de la región aromática con la respectiva asignación de la 3-metil-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona (14b).	268
71	Espectro COSY con la respectiva asignación para la 3-metil-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona (14b).	269
72	Posible conformación de las dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-onas 14a-j	272
73	ERO generadas en la mitocondria posterior a la respiración.	283
74	Agentes AO naturales y sintéticos.	284
75	Etoxiquina.	285

76	Tetrahydroquinolinas empleadas como aditivos antioxidantes en lubricantes y análisis del efecto de los sustituyentes.	286
77	Derivados tetrahydroquinolínicos con actividad secuestradora de especies reactivas de oxígeno.	287
78	Lector UV-Vis VersaMax 2000.	288
79	Curvas de inhibición para el Trolox®.	289
80	La etoxiquina y sus productos de oxidación.	293
81	Reporte estimado de incidencia (azul) y mortalidad (rojo) para los tipos de cáncer más comunes en hombres (a) y mujeres (b) a nivel mundial en el año 2012.	295
82	Mapa del reporte de mortalidad por cáncer en Colombia.	296
83	Inhibidores de tubulina y TOPO I y II.	297
84	Micrografías con aumento de 10X para fibroblastos (a) y las líneas celulares cancerígenas de cérvix HeLa (b), de mama SKBR3 (c) y MCF-7 (d), y de próstata PC3 (e).	304
85	Ausencia de formazan en la adición de <u>111</u> a la línea celular PC3.	308

LISTA DE TABLAS

Número		Pág.
1	Síntesis de las 2-metil-THQs vía reacción imino DA tipo ABB'.	59
2	Síntesis de 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas bajo catálisis micelar.	67
3	Optimización de los parámetros de reacción para la síntesis de 4-acetamidil-6-acetil-2-metil-THQ.	83
4	Efecto del pH y la concentración de SDS en la síntesis de la THQ 3a .	86
5	Alcance en la síntesis de 2-metil-THQ vía catálisis micelar.	90
6	Propiedades cromatográficas y espectroscópicas de la nuevas THQs 3a-3t .	92
7	Desplazamiento químico (δ_H , ppm), multiplicidad y contantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN- 1H de las THQs 3a-3t .	100
8	Síntesis de nuevas 2-aril-quinolinas sustituidas.	128
9	Síntesis de las nuevas 2-aril-THQs sustituidas empleando parámetros eco-amigables.	139
10	Alcance de la síntesis de quinolinas 5a-r mediada por CAN.	155
11	Características cromatográficas y principales modos de vibración para las Qs, 5a-5r .	158
12	Desplazamiento químico (δ_H , ppm), multiplicidad y contantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN- 1H de las Qs 5a-5r .	165
13	Síntesis libre de solvente de las nuevas aldminas 6a-i empleando un MBAVV.	169
14	Aplicación del SDS acuoso para la síntesis de (tetrahidroquinolinas) vía reacción imino DA, ABC.	171

15	Características cromatográficas y principales modos de vibración para las THQs, <u>8a-i</u> .	175
16	Desplazamiento químico (δ_H , ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN- 1H de las THQs <u>8a-8i</u> .	184
17	Síntesis de nuevas isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-onas <u>11a-t</u> .	206
18	Síntesis de nuevas 5-vinil-5-metilisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-onas <u>14a-j</u> .	221
19	Optimización de las condiciones de la reacción tipo cascada.	231
20	Alcance de la reacción en la síntesis de isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona <u>11a-s</u> .	240
21	Características cromatográficas y principales modos de vibración para las isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-onas, <u>11a-s</u> .	245
22	Desplazamiento químico (δ_H , ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN- 1H de las IsQ <u>11a-11s</u> .	251
23	Alcance de la síntesis de nuevas 5-vinil-5-metilisoindolo[2,1-a]quinolinas <u>14a-j</u> .	260
24	Características cromatográficas y principales modos de vibración para las 5-metil-5-vinil-6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-onas, <u>14a-j</u> .	264
25	Desplazamiento químico (δ_H , ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN- 1H de las dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-ona <u>14a-14j</u> .	270
26	Valores de TEAC para las 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas evaluadas.	290
27	Reglas de Lipinski para la serie <u>11</u> y <u>14</u> .	300
28	Riesgo de toxicidad, similitud al fármaco (Drug-likeness) y puntaje de fármaco (Drug-score) de las series <u>11</u> y <u>14</u> .	301

29	Efecto de las isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5 <i>H</i>)-onas, <u>11</u> y <u>14</u> , contra un panel de cuatro líneas celulares cancerígenas y cultivos primarios de fibroblastos de dermis humana.	306
30	Reglas de Lipinski para la serie <u>5</u> y <u>8</u> .	311
31	Riesgo de toxicidad, similitud al fármaco (Drug-likeness) y puntaje de fármaco (Drug-score) de las series <u>5</u> y <u>8</u> .	312
32	Resultados del efecto citotóxico e índice de selectividad para la serie de compuestos <u>5</u> y <u>8</u> sobre las líneas celulares Jurkat, U937, HeLa y Vero.	314

RESUMEN

TÍTULO: SÍNTESIS DE (1,2,3,4-TETRAHIDRO)QUINOLINAS E ISOINDOLO[2,1-*a*]QUINOLIN-11(5*H*)-ONAS, POTENCIALES AGENTES ANTIOXIDANTES O ANTICANCERÍGENOS, VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER EN CONDICIONES DE QUÍMICA VERDE*

AUTOR: MERCHAN ARENAS, Diego Rolando[†]

PALABRAS CLAVES: 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, isoindolo[2,1-*a*]quinolin-11(5*H*)-onas, reacción imino Diels-Alder, química verde, sulfato de celulosa, dodecil sulfato de sodio, anticancerígenos (MTT), antioxidantes (ABTS).

DESCRIPCIÓN: La síntesis de moléculas orgánicas teniendo como modelos los diseños naturales, en especial los alcaloides, es una de las vías más efectivas para acceder a estructuras con potencial actividad biológica.

Por tal razón, en esta investigación se llevó a cabo la optimización de condiciones de reacción para la obtención pequeñas librerías de compuestos análogos de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (THQs) con rendimientos buenos y excelentes. Se empleó la reacción de Diels-Alder (DA) como herramienta líder en la obtención de N-heterociclos de seis miembros, usando por primera vez el SDS en solución acuosa a pH ácido en la síntesis imino DA de demanda inversa. Bajo estas condiciones se obtuvieron dos series de 20 y 9 compuestos, las 2-metil-THQ (**3**, 68-99 %) y las 2-aril-THQ (**8**, 15-56 %), respectivamente. Por otra parte, se sintetizó un nuevo sólido ácido a base de celulosa, AMCell-SO₃H, el cual se empleó en la preparación de una serie de 19 moléculas, las isoindolo[2,1-*a*]quinolin-11(5*H*)-onas (**11**, 45-82 %).

Así mismo, se emplearon condiciones de reacción convencionales como el CAN en acetonitrilo como solvente para la obtención de una serie de 2-aril-quinolinas (**5**, 54-82 %); así como el BF₃·OEt₂ en acetonitrilo para llevar a cabo la síntesis de una nueva serie de 5-isoprenil- isoindolo[2,1-*a*]quinolin-11(5*H*)-onas (**14**, 68-90 %).

Por último se evaluó la actividad antioxidante de las 2-metil-THQ encontrando dos compuestos líderes en ensayos antiradicalarios como el **3a** y el **3o** con valores de TEAC de 1.41 y 1.27 respectivamente, superiores a los compuestos de referencia.

De igual forma, se realizaron los ensayos de citotoxicidad para un panel de muestras, encontrando un nuevo hit contra líneas celulares de cáncer de cérvix. El compuesto **11l** presentó una actividad IC₅₀ de 78 nM y fue inactivo contra líneas celulares de fibroblastos.

* Tesis Doctoral

[†] Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director KOUZNETSOV, Vladimir V.

ABSTRACT

TITLE: SYNTHESIS OF (1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINES) AND ISOINDOL[2,1a]QUINOLIN-11(5*H*)-ONES, ANTIOXIDANTS OR ANTICANCERIGENS POTENTIAL AGENTS, VIA IMINO DIELS-ALDER REACTION UNDER GREEN CHEMISTRY PARAMETERS[‡]

AUTHOR: MERCHAN ARENAS, Diego Rolando[§]

KEYWORDS: 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, isoindol[2,1a]quinolin-11(5*H*)-ones, imino Diels-Alder reaction, green chemistry, cellulose sulphate, sodium dodecyl sulphate, anticancerigens (MTT), antioxidants (ABTS)

DESCRIPTION: The synthesis of organic molecules, analogous to natural compounds, alkaloids especially, is the most efficient way to design active biological structures.

Therefore, in our research, we carried out the reaction parameters optimization for the 1,2,3,4-tetrahydroquinolines (THQs) small libraries synthesis in good and excellent yields. We used the imino Diels-Alder (DA) reaction like the most powerful tool in the six members N-heterocycles construction, using first the SDS aqueous acid solution in the inverse demand imino DA. Under its parameters we performed two series of 20 and 9 compounds, the 2-methyl-THQ (**3**, 68-99 %) and the 2-aryl-THQ (**8**, 15-56 %), respectively. On the other hand, we synthesized a new cellulose acid solid, AMCell-SO₃H and it was used as additive in the synthesis of 19 molecules small library, the isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ones (**11**, 45-82 %).

The same way we used CAN and acetonitrile to obtain a 2-aryl-quinolines series (**5**, 54-82 %) and BF₃·OEt₂ in acetonitrile to carry out the synthesis of a new 5-isoprenyl- isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ones series (**14**, 68-90 %).

Finally we made the biological tests, first conducting the radical scavenger activity of the 2-methyl-THQ. We found two leader compounds in antioxidants assays, the compounds **3a** and **3o** with 1.41 and 1.27 TEAC values, respectively; higher than the reference compounds.

Additional, we realized the antitumorals assays for some THQ derivatives, finding a new anticancerigen hit against cervix cancer cells. The **11i** compound showed an IC₅₀ equal to 78 nM, higher than the reference compound and was not active against fibroblast normal cells.

[‡] Doctoral Thesis

[§] Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Tutor KOUZNETSOV, Vladimir V.

INTRODUCCIÓN

La observación de los beneficios ofrecidos por la naturaleza, en especial de las plantas, ha llevado a los científicos de diversas áreas a substraer más y más información de esta maquinaria biológica para el bien de la humanidad. Convenientemente, los químicos se han fijado objetivos de obtención de extractos naturales, identificación de componentes principales, aplicaciones biomédicas, transformaciones químicas y biológicas, entre otros. El estudio de los productos naturales ha servido como base para la obtención de modelos moleculares que pueden ser producidos o modificados sintéticamente para mejorar la calidad de vida del hombre.

El enfoque de esta investigación hacia el diseño racional de moléculas bioactivas se encamina en la síntesis de análogos de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (THQ). Este alcaloide ha sido estudiado desde el siglo XVIII con un fármaco denominado Kairin[®], inicialmente confundido con un análogo cercano de la quinina. En este sentido, a la fecha, se han aislado gran variedad de compuestos naturales con el núcleo de la THQ y su análogo oxidado la quinolina. En esencia los productos naturales se han presenciado en las familias Rutaceae, Santalaceae y algunos microorganismos. La biogénesis propuesta para estos alcaloides privilegiados describe una ruta que involucra al L-triptófano como aminoácido de partida.

En general, los metabolitos secundarios encontrados en la naturaleza presentan utilidades en diversos campos. El núcleo (tetrahydro)quinolínico se ha destacado por su uso en medicina. Algunos avances biomédicos han demostrado su aplicación como antiinflamatorios, antivirales, antiprotozoarios, antibacterianos, antifúngicos, antitumorales, antioxidantes y en tratamientos terapéuticos de enfermedades asociadas al sistema nervioso central. Por otra parte, estos compuestos aromáticos son empleados también en la obtención de nuevos materiales con aplicación en electrónica. Debido a la poca disponibilidad de los productos naturales y el efecto

adverso potencial en la naturaleza por su uso inadecuado, se hace necesaria la obtención de estos sistemas a través de protocolos sintéticos eficientes e inocuos.

Las THQs continúan siendo objeto de investigaciones en diversas áreas del conocimiento. En los últimos cinco años hubo al menos 20 publicaciones por año entorno a estos sistemas con más de 191 citaciones anuales (Web Science). En el ámbito de la química orgánica se encuentra que su obtención ha sido precedida por diversas rutas sintéticas incluyendo conexiones C-C y C-N. Sin embargo, la reacción más empleada en la obtención de aductos nitrogenados de seis miembros sigue siendo la cicloadición [4+2] imino Diels-Alder conocida también como reacción de Povarov.

Teniendo presente la necesidad de generar diversidad molecular aplicando la metodología DOS (Diversity Oriented Synthesis), la reacción de imino Diels-Alder (imino DA) brinda la disponibilidad de precursores con una gran variedad de anilinas y benzaldehídos comerciales y sintéticos. Esta reacción es conocida como la interacción entre un 2-aza-dieno, generado *in situ*, y un alqueno (dienófilo). Este último ha sido representado por derivados vinil amidas y vinil éteres, alquenos activados para esta reacción de demanda inversa.

Adicionalmente, se reconoce la robustez de la reacción imino DA y se continua en la búsqueda de más y mejores parámetros de reacción que permitan pensar en la protección del operario y el medio ambiente. Por esta razón, se encuentran en la literatura química estudios en los que el agua es empleada como medio de reacción inocuo. De igual forma, durante el desarrollo del documento, se hará referencia a compuestos o aditivos promotores de reacción más eficientes, que sean recuperables, pues éstos son preferidos para lograr una disminución de desechos y de recursos energéticos.

Por tanto, a través de la consecución de los objetivos propuestos, se logró consignar los resultados más relevantes en el presente documento, resumido en cuatro capítulos. En estos se muestra la obtención de una nueva librería de compuestos

empleando herramientas de química verde y la aplicación de sus parámetros, así como ensayos biológicos de citotoxicidad.

En el capítulo I se vislumbra el estudio de la reacción de imino DA tipo ABB' donde se utilizó por primera vez el dodecilsulfato de sodio (SDS) como medio de reacción. En esta oportunidad se generó una nueva quimioteca de veinte (20) 2-metil-THQs con una amplia diversidad estructural. Las moléculas preparadas presentan regiones con potencial reactividad para su modificación estructural, específicamente como el grupo endocíclico NH tetrahydroquinolínico y algunos grupos oxidables introducidos a partir de los precursores. Estas características químicas las convierte en atractivos bloques de construcción hacia moléculas más complejas, creadas con fines biomédicos.

En el capítulo II se estudió la síntesis de una nueva serie de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-(tetrahydro)quinolinas, híbridos tipo quinolina-combretastatina A4. Esta nueva serie de 27 moléculas fue obtenida empleando condiciones convencionales de reacción como el nitrato amónico de cerio (III) y el acetonitrilo como solvente. Por otro lado, se evaluó por primera vez el uso de medios micelares (SDS) en la reacción imino DA para la obtención de estos híbridos, a través de la formación previa del azadieno bajo condiciones mecanoquímicas.

En el capítulo III se proporcionan los resultados novedosos del diseño de un nuevo sólido ácido catalítico (SAC) basado en la biomasa como material de partida. La celulosa, un polímero natural de gran abundancia, se usó como soporte del ácido sulfónico para la obtención del SAC. En esta parte de la investigación sobre la obtención del SAC, se llevó a cabo su completa caracterización, comprobando sus actividades catalíticas en la obtención de aza-policiclos tipo isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ona. Esta síntesis fue realizada vía un proceso tipo cascada, involucrando la reacción imino DA de tres componentes y posterior ciclación intramolecular hacia la formación de la amida cíclica.

En el cuarto y último capítulo se muestra la bio-información de los análogos alcaloidales obtenidos en este estudio. Se realizaron los ensayos biológicos, con

miras a evaluar la actividad antioxidante de las nuevas 2-metil THQs mediante el método del ABTS. De igual forma, se consignaron los resultados de la acción citotóxica de las nuevas 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-(tetrahydro)quinolinas e isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-onas. Esto se llevó a cabo mediante el método colorimétrico del MTT, empleando líneas celulares de cáncer, principalmente de cérvix, leucemia, de mama, de páncreas y de pulmón. De los resultados obtenidos se lograron identificar algunos compuestos bioactivos y selectivos contra células cancerígenas, obteniendo nuevos compuestos cabeza de serie en ensayos anticancerígenos.

Durante el desarrollo de la investigación, parte de los resultados obtenidos fueron analizados y puestos bajo consideración de jurados internacionales en revistas reconocidas de síntesis orgánica y aplicaciones biológicas. Por tanto, como mérito y producto científico se obtuvieron las siguientes publicaciones:

1. Merchan Arenas, D. R.; Rojas Ruiz, F. A.; Kouznetsov, V. V. Highly diastereoselective synthesis of new heterolignan-like 6,7-methylenedioxy-tetrahydroquinolines using the clove bud essential oil as raw material. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 1388-1391.
2. Kouznetsov, V. V.; Merchan Arenas, D. R.; Ortiz Areniz, C. J.; Meléndez Gómez, C. M. Inexpensive Phthalic Acid Promoted Domino Povarov Reaction between Anilines and *N*-Vinylamides: An Efficient Preparation of Privileged 4-Substituted 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Scaffolds. *Synthesis*, **2011**, 24, 411-416.
3. Merchán-Arenas, D. R.; Martínez Bonilla, 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, 3655–3663.
4. Merchán Arenas, D. R.; Kouznetsov, V. V. Diastereoselective Synthesis of Dihydroisoindolo[2,1-a]quinolin-11-ones by Solvent-Free AMCell-SO₃H-

Catalyzed Imino Diels–Alder/Intramolecular Amide Cyclization Cascade Reactions. *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 5327–5333.

A través de la revisión bibliográfica realizada durante investigación se recopiló un gran volumen de información sobre el estado del arte de interés para la culminación de los objetivos propuestos. Por tanto, gran parte de la literatura citada en esta Tesis, incluyendo trabajos de nuestro grupo de investigación, fue plasmada en un capítulo de libro:

- ✓ Kouznetsov, V. V.; Merchan Arenas, D. M.; Rojas Ruíz, F. A.; Vargas Méndez, L. Y. Chemistry and Pharmacology of Naturally Occurring Bioactive Compounds. CRC Press Edition, *Taylor & Francis Group*, **2013**, Chapter 6, pp. 141-172.

De igual forma fuimos partícipes de diferentes eventos científicos nacionales e internacionales:

1. Merchan Arenas, D. R.; V. V. Kouznetsov, “One-pot synthesis of new pharmacologically interesting aza neolignans and aza polycyclic compounds via imino Diels-Alder reaction and intramolecular condensation”, Abstr. en Segundo Simposio Iberoamericano de Química Orgánica (SIBEAQO-II). Santiago de Compostela, España, 8-12 de septiembre de 2010, Póster-PO-93, p. 169.
2. Merchan Arenas, D. R.; Kouznetsov, V. V. “Síntesis de nuevos heterolignanos isoeugenólicos, análogos de lignanos presentes en la *Myristica fragrans* vía reacción de cicloadición [4+2] imino Diels-Alder”, XXIX Congreso Latinoamericano de Química 2010, Cartagena, 27-sep a 01 de Oct de 2010, Oral.
3. Ortiz Areniz, C. J.; Merchan Arenas, D.; Kouznetsov, V. V. “Nuevas 4-amido 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas, vía reacción tipo dominó aza-Michael imino Diels-Alder”, XXIX Congreso Latinoamericano de Química 2010, Cartagena, 27-sep a 01 de Oct de 2010.

4. Merchán Arenas, D. R.; Kouznetsov, V.V. "Development of a green synthesis method of aza-polycyclic isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-one via one-pot imino Diels-Alder and intramolecular cyclization, with cellulose-SO₃H like an efficient catalyst", 43rd IUPAC World Chemistry Congress 2011, San Juan de Puerto Rico, 30 de Jul - 7 de ag del 2011. Póster-215, p. 78.
5. Merchán Arenas, D. R.; Martínez Bonilla, C. A.; Kouznetsov, V. V. "Phosphomolibdic acid (PMA) catalyzed ABB' type reaction: Highly and efficient synthesis of privileged 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines", 43rd IUPAC World Chemistry Congress 2011, San Juan de Puerto Rico, 30 de Jul - 7 de ag del 2011. Póster-216, p. 79.
6. Kouznetsov, V. V.; Merchán Arenas, D. R.; Pinto Camargo, J. L.; Henao Martínez, J. A. "Structural characterization of C_μC-SO₃H and bmC_μC-SO₃H for the improving of catalytic activity in the isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ones synthesis". 4th International IUPAC Conference on Green Chemistry-4th ICGC-August 25-29, 2012-Foz do Iguaçu, Brazil. Poster Sessions, PO68, p. 177.
7. Merchán Arenas, D. R.; Martínez Bonilla, C. A.; Kouznetsov, V. V. "Primer ejemplo de catálisis micelar acuosa en la reacción de Povarov, generación de nuevas 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas". XXX Congreso Latinoamericano de Química - CLAQ 2012. Octubre, 27-31,2012-Cancún, México. Póster P7-927, p. 27.
8. Tangarife-Castaño, V.; Rojas-López, M.; Correa-Royero, J.; Merchán Arenas, D. R.; Kouznetsov, V. V.; Betancur-Galvis, L. "Efecto de un derivado tipo lignano con esqueleto de 6,7-metilendioxi-tetrahydroquinolina (DM116) sobre el ciclo celular de líneas celulares de leucemia linfoide y mieloide, pero no de células mononucleares de sangre periférica". XXII Congreso Italo-Americano de Etnomedicina "Dr. Hernán Arguedas Soto". Septiembre, 2-6, 2013, Punta Arenas, Costa Rica.
9. Merchán Arenas, D. R.; Kouznetsov, V. V. "Síntesis y caracterización estructural del ácido clorosulfónico anclado en celulosa amorfa, AMCell-

SO₃H, un catalizador mejorado”. VIII Simposio Colombiano de Catálisis, VI Simposio de Química Aplicada. Septiembre, 11-13, Armenia, Colombia.

Por otro lado como formación complementaria y fortalecimiento de las relaciones con laboratorios internacionales se realizó una:

- ✓ Estancia de 26 días en el Laboratorio de Cultivo de Tejidos, Instituto de Biología Experimental de la Universidad Central de Caracas, Caracas, Venezuela. La estancia se realizó bajo la dirección del profesor Dr. Francisco Arvelo en el adiestramiento de ensayos biológicos antitumorales bajo el método colorimétrico del MTT.
- ✓ Estancia de seis meses en el *Laboratory of Asymmetric Catalysis and Synthesis* (LACS), dirigido por el Profesor Dr. Nicolai Cramer, adjunto a la *École polytechnique fédérale de Lausanne* (EPFL), Lausana, Suiza. Esto se llevó a cabo desde el 21.06.13 hasta el 15.12.13, trabajo realizado con base a novedosas técnicas en química orgánica, instrumentación química e investigación.

Así mismo se fortalecieron vínculos de cooperación entre laboratorios de la región y nuestro grupo de investigación, llevando a cabo una:

- ✓ Estancia de una semana en el Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Nuevos Pesticidas, dirigido por la Dra. Leonor Yamile Vargas M. El laboratorio se encuentra adscrito al Grupo de Investigaciones Ambientales para el Desarrollo Sostenible (GIADS) de la Universidad Santo Tomás seccional Bucaramanga. Esta estancia fue desarrollada desde el 13 al 21 de Junio del 2014 y se fundamentó en la determinación de la actividad inhibitoria de la enzima acetilcolinesterasa de compuestos *N*-heterocíclicos.

Durante el desarrollo de mi Tesis Doctoral tuve la oportunidad de codirigir tres proyectos de pregrado en química de la Universidad Industrial de Santander y un proyecto de pregrado de la Universidad Santo Tomás:

- ✓ Codirector de Trabajo de Investigación Universidad Industrial de Santander, César Julián Ortiz Areniz, Químico, Título de Proyecto de Grado: Síntesis diastereoselectiva de nuevas N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas vía reacción imino Diels-Alder multicomponente tipo dominó y su potencial uso en la síntesis de alcaloides julolidínicos. Calificación obtenida: 4.4 (escala de 0-5), 2010.
- ✓ Codirector de Trabajo de Investigación Universidad Industrial de Santander, Carlos Andrés Martínez Bonilla, Químico, Título de Proyecto de Grado: Síntesis, caracterización y evaluación biológica de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas-6-acetil-4-amido-2-metil sustituidas. Búsqueda racional de nuevos agentes con potencial antiparasitario. Calificación obtenida: 5.0 (escala de 0-5), 2012.
- ✓ Codirector de Trabajo de Investigación Universidad Industrial de Santander, Kheila Nairé Silgado Gómez, Química, Título de Proyecto de Grado: Nuevos α -aminonitrilos con fragmentos de *p*-hidroxiarilos preparados vía reacción de Strecker catalizada por SSA como posibles moduladores genéticos. Calificación obtenida: 4.8 (escala de 0-5), 2014.
- ✓ Codirector de Trabajo de Investigación Universidad Santo Tomás, John Jairo Rincón Ramírez, Químico Ambiental, Título de Proyecto de Grado: Modificación química del aceite esencial de *Eugenia caryophyllus* y del eugenol en la búsqueda de nuevos antioxidantes para la industria. Calificación obtenida: 4.9 (escala de 0-5), 2014.

Toda la investigación actual se desarrolló gracias al apoyo económico de COLCIENCIAS y la Universidad Industrial de Santander

1. Fundamentos teóricos

Nuevas técnicas como el cribado de alto rendimiento al azar (HTS-High Throughput Screening) y la síntesis combinatoria buscan disminuir costos y tiempo en la obtención de nuevas entidades farmacológicas, generando gran cantidad de compuestos en el menor tiempo posible. Sin embargo, la obtención de mezclas complejas e insuficiencia en la diversidad molecular son las mayores desventajas de estas herramientas, materializando una deficiencia actual en el desarrollo de nuevos fármacos. Entre los años 1981 y el 2002 solo el 33 % de las entidades químicas han sido fruto de técnicas sintéticas, que carecen de productos naturales (PN) como base de la investigación.¹ De igual forma, entre los años 2005 y 2010, se han aprobado por la FDA 19 nuevos fármacos, de los cuales siete son clasificados como PN, 10 como PN semi-sintéticos y dos como PN derivados de fármacos.² Por tanto, los PN continúan como la mayor inspiración hacia la obtención de fármacos, debido a su gran diversidad y a sus altos porcentajes de *drug-like*.³

Diferentes patologías han sido superadas por el uso de PN, en especial las infecciones y el cáncer con un 60 - 75 % de fármacos de origen natural. Por tanto, éstos constituyen la base de una gran pirámide científica, especialmente cimentada en la necesidad de generar alternativas a problemas de salud en la sociedad. Metabolitos como los alcaloides, esteroides, policétidos, fenólicos (benzofuranos, polifenoles, taninos, lignanos, benzopiranos), lípidos, carbohidratos, péptidos, polipirroles, terpenoides y compuestos aromáticos simples (Dictionary of Natural Products),⁴ constituyen los modelos moleculares de estudios en química orgánica y medicinal. De esta diversidad de moléculas naturales, aquellas que presentan heteroátomos (N, O y S), sobresalen debido a su afinidad con los sistemas biológicos. Los alcaloides son una familia de compuestos naturales que contienen el átomo de nitrógeno como base de su arquitectura molecular, proveniente de un aminoácido aromático o alifático. Estos compuestos han sido estudiados desde la antigüedad con la aparición de moléculas como la morfina, aislada de manera impura en 1800 y su uso farmacológico fue propuesto hasta en 1819.⁵ En general,

se pueden encontrar diversidad de alcaloides tanto en las plantas como en animales, resaltando la quinolina y la 1,2,3,4-THQ, heterociclos principales de gran variedad de productos naturales como la quinina.⁶ Estos dos núcleos adquieren vital significancia, debido a la aplicación biológica que han presentado desde los extractos naturales hasta los medicamentos ya comercializados.

1.1 Quinolinas y 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (THQs)

1.1.1. Quinolinas y 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas en la naturaleza

El núcleo de la quinolina (Q) se encuentra presente en moléculas tanto de origen natural como sintéticas, los derivados naturales más importantes son la quinina (*Chinchona officinalis*),⁶ la camptotecina (*Camptotheca accuminata*)⁷ y las chimaninas (*Galipea longiflora*).⁸ Por otro lado, la 1,2,3,4-THQ, un análogo reducido de la quinolina, también se encuentra ampliamente distribuida en el naturaleza y es representada por moléculas reconocidas como la virantmicina (*Streptomyces nitrosporeus*),⁹ helquinolina (*Janibacter limosus*) y el ácido martinélico¹⁰ (Figura 1).

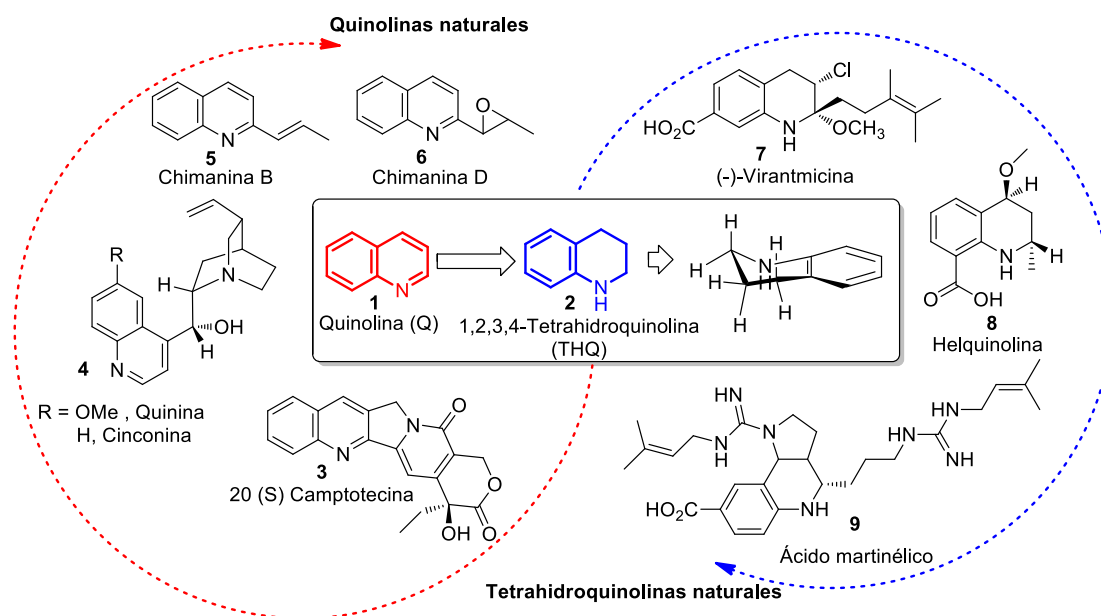


Figura 1. Quinolinas (Qs) y 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (THQs) de origen natural.

Estos metabolitos secundarios juegan un papel importante en la naturaleza, actuando como agentes protectores contra herbívoros. De igual forma, como se mencionó anteriormente, los alcaloides fueron y son usados en medicina tradicional como, narcóticos, venenos, estimulantes y fármacos. Debido a estas propiedades, las Qs y THQs, han sido los ejes de diversos estudios bioquímicos y biomédicos. Desde el punto de vista natural, algunos alcaloides reconocidos como la quinina, helquinolina (**8**) y camptotecina (**3**) han demostrado acción terapéutica contra protozoos,¹¹ bacterias^{12,13} y células cancerígenas,⁷ respectivamente. Otros alcaloides aislados de las *Haplophyllum bucharicum* y *Euodia roxburghiana* (Figura 2) presentaron actividad contra el VIH.¹⁴

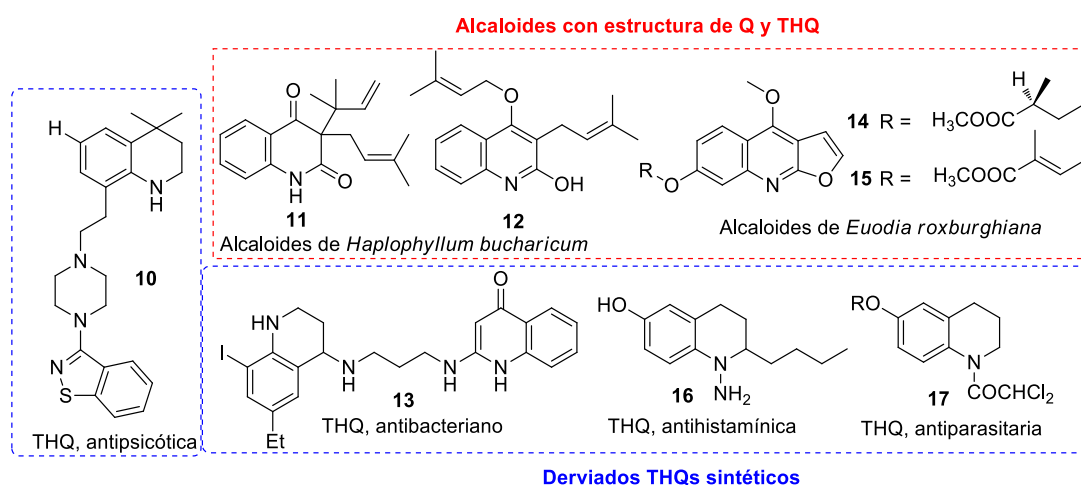


Figura 2. Quinolinas y THQs naturales y sintéticas con actividad biológica.

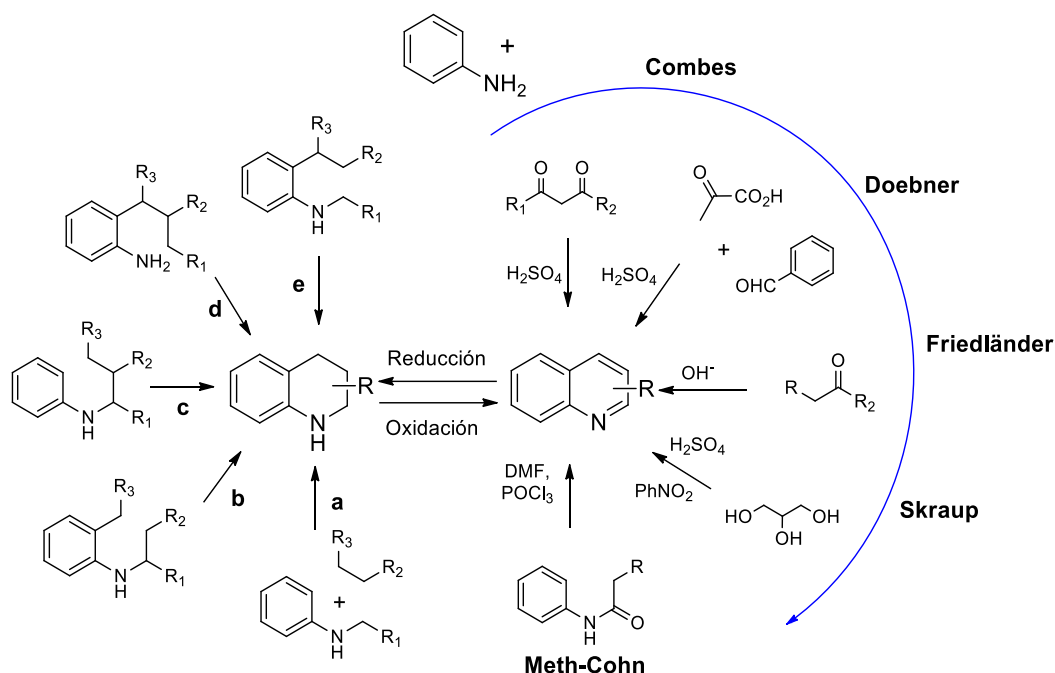
Basados en la inspiración obtenida por la diversidad de THQ y Q, los químicos orgánicos se han dado a la tarea de generar librerías de estos sistemas por medio de la síntesis dirigida a la diversidad,¹⁵ obteniendo así compuestos biológicamente importantes con actividad antifúngica,¹⁶ antiprotozoaria,^{17,18} antipsicótica,¹⁹ anti-Alzheimer,²⁰ antitumoral²¹ y antiinflamatoria (Figura 2).

Algunos autores han planteado rutas biosintéticas que implican al L-triptófano como aminoácido de partida de alcaloides tipo indol, ergot, terpenoide y quinolínicos.⁵ Como se hizo mención, la fuente principal de los sistemas Q y THQ son las plantas y los microorganismos. Generalmente, se realiza la extracción con solventes como

EtOH, CH₂Cl₂, H₂O, CH₃Cl, entre otros.²² Sin embargo, la explotación sin control de los recursos naturales puede ocasionar efectos adversos en el ecosistema. Debido a esto, se plantearon una gran variedad de métodos para acceder a estos núcleos.

1.1.2. Síntesis de quinolinas y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas

En el caso de la síntesis de THQ, es posible acceder a este esqueleto por diversas estrategias, incluyendo condensaciones, ciclaciones intra- e intermoleculares²³ (Esquema 1, rutas **a-e**). Por otro lado, la síntesis de quinolinas ha sido precedida por autores que han plasmado su nombre a cada una de las metodologías: síntesis de Combes, Doebner, Friedländer, Skraup y Meth-Cohn, donde cada uno ha propuesto el empleo de diferentes precursores para acceder a este sistema²⁴ (Esquema 1).



Esquema 1. Construcción de los sistemas quinolina y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

Según la revisión en la literatura química, las metodologías empleadas en la síntesis de las Qs y THQs resultan ser eficientes y se logra generar diversidad molecular, permitiendo de igual forma la modificación de algunos parámetros de reacción.^{23,}

^{25,26} En algunos casos es necesario el uso de condiciones especiales, altas temperaturas y largos tiempos de reacción, solventes anhidros y catalizadores poco convencionales. En este estudio se propone el uso de la reacción de cicloadición [4+2], reacción de imino DA para acceder a los compuestos tetrahydroquinolínicos (Esquema 1, ruta **a**) y a los compuestos quinolínicos por medio de una oxidación de la respectiva THQ.

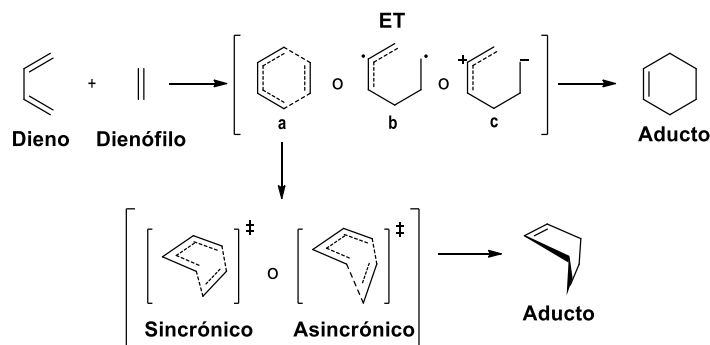
1.1.2.1 Reacción de Diels-Alder

Las reacciones de cicloadición generalmente envuelven la interacción entre dos especies químicas y ocurren a través de mecanismos concertados, generando estados de transición cíclicos.²⁷ Dentro de las reacciones de cicloadición sobresale la reacción de DA, como una de las herramientas sintéticas más usadas en química orgánica. Desde el primer reporte realizado en 1928 por Diels y Alder,²⁸ ha sido posible la creación de moléculas con arquitectura fascinante y propiedades físico-químicas y fármaco-biológicas importantes. Los aportes realizados sobre esta reacción han sido numerosos, sin embargo, los estudios de Woodward y Hoffmann cimentaron las bases teóricas y experimentales para las reacciones concertadas, estableciendo una coherente interacción entre los orbitales moleculares frontera.²⁹ La reacción de DA es clasificada como una cicloadición [4+2], números que identifican los orbitales moleculares del dieno y el dienófilo (generalmente un alqueno), respectivamente. Se han empleado gran variedad de dienos y dienófilos, teniendo presente los requerimientos energéticos y estéreos de la reacción, donde una disposición *cisoid* es preferible para los dienos. Éstos reaccionan a través de sus orbitales moleculares de frontera generando una nueva especie cíclica de seis miembros. Los orbitales son conocidos como HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) y LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).³⁰ Cuando la interacción de los orbitales es HOMO_{dieno}-LUMO_{dienófilo}, la reacción se conoce como reacción de DA de demanda normal. En este caso los grupos electro-donadores (GED) sobre el dieno favorecen la reacción con dienófilos deficientes en densidad electrónica.

Cuando actúan dienófilos con GED y dienos con grupos electro-atractores (GEA) la reacción es de demanda inversa y la interacción es $\text{LUMO}_{\text{dieno}}\text{-HOMO}_{\text{dienófilo}}$.³¹

Mecanismo de la reacción de Diels-Alder y su estereoquímica

Gran variedad de estudios se han adelantado para explicar el comportamiento mecanístico de la reacción de DA, incluyendo avances teóricos y experimentales.^{32,33,34} Con estas investigaciones se tiene evidencia de mecanismos, manteniendo aun esta divergencia científica sobre la reacción de DA. El primer mecanismo y de mayor soporte científico involucra el estado de transición (ET) (**a**), lo que hace referencia al carácter concertado en la formación de los dos nuevos enlaces; los dos últimos presentando estados de transición tipo birradical (**b**) y zwitterion (**c**), muestran la adición de los precursores en dos etapas.³² Por otro lado, para el mecanismo concertado se propone la formación de los nuevos enlaces sigma de forma sincrónica y asincrónica (Esquema 2).

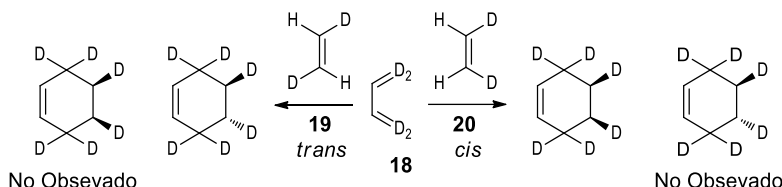


Esquema 2. Mecanismo de DA: estados de transición propuestos.

La regioselectividad de la reacción de DA fue explicada por Houk, a través del estudio de los coeficientes orbitales y los cálculos teóricos para la energía de los orbitales de frontera con el fin de generar expectativas en la predicción del cicloaducto y así, obtener el producto de interés de forma acertada por el acoplamiento entre los carbonos con mayor coeficiente orbital.³⁵

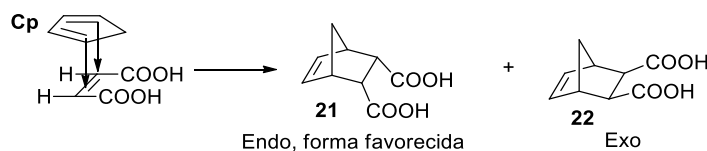
Por otro lado, la estereoselectividad del cicloaducto es un aspecto importante a considerar para llegar a entender el mecanismo por el cual transcurre la reacción.

Dos aspectos se deben tener en cuenta en la configuración tanto del dieno como del dienófilo. Cuando este último adquiere una conformación *cis* o *trans*, el producto generado mantiene esta configuración. Esta particularidad fue estudiada por Houk en 1986, empleando como reactivos - el 1,1,4,4-tetradeuterio-1,3-butadieno (**18**) y el *trans* o *cis* -1,2-dideuterioetileno (**19** y **20**)³⁶ (Esquema 3).



Esquema 3. Demostración experimental para la estereoespecificidad de la reacción de DA.

Cuando un dieno cíclico como el ciclopentadieno (Cp) está presente en la *cis*-adición, sobresale una competencia entre dos isómeros conocidos como endo (**21**) y exo (**22**), estableciendo clara preferencia por el producto de adición endo³⁷ (Esquema 4).



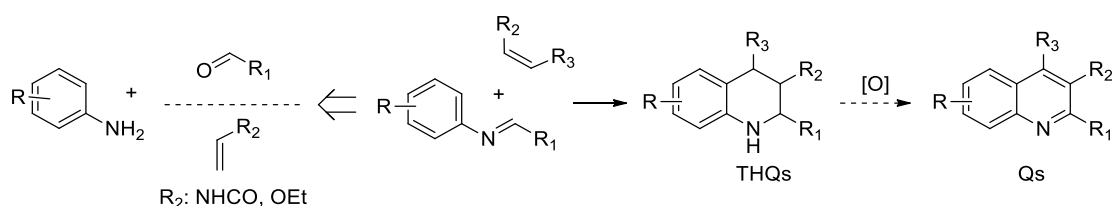
Esquema 4. Conformación endo/exo en la reacción de DA.

Reacción imino Diels-Alder

La reacción de DA tiene diferentes matices, una de las más importantes es el uso de heteroátomos en los precursores alcanzando la inclusión de átomos de N, O y S en el cicloaducto final. Esta reacción ha recibido el nombre de reacción hetero DA, empleando diferentes hetero-dienos y hetero-dienófilos.³⁸ Los primeros tienen como gran ejemplo los aza-dienos, moléculas que permiten la inclusión del átomo de N en el aducto final; aza-butadienos, oxazoles, tiazoles, piridinas, pirimidinas y triazinas entre otros aza-heterociclos.³⁹

La reacción con 2-aza-1,3-dienos condujo al estudio de una vertiente de la reacción de DA, la reacción imino Diels-Alder. Esta variante de la cicloadición fue la

desarrollada por Povarov⁴⁰ con bases de Schiff (*N*-ariliminas) - 2-azadienos electro deficientes y dienófilos “ricos” en densidad electrónica- catalizada por ácidos de Brønsted (AB) o ácidos de Lewis (AL). Se cree que su mecanismo ocurre mediante un intermediario iónico, con una etapa final que corresponde a una sustitución electrofílica de un ión carbenio.⁴¹ Recientemente, se han reportado algunas revisiones sobre la reacción de Povarov, mostrando su alcance y limitaciones.^{42,43} De forma general, esta herramienta permite utilizar una amplia diversidad de iminas, gracias a la disponibilidad de aldehídos y anilinas, al igual que la intervención de los químicos orgánicos para proponer nuevos dienófilos (Esquema 5).



Esquema 5. Esquema general para la reacción de Povarov, síntesis de THQs y quinolinas.

Esta herramienta y algunas de sus variantes fueron usadas como medio para acceder a los objetivos moleculares, las 1,2,3,4-THQs en esta investigación. De igual forma, este núcleo fue diversificado paralelamente con el desarrollo de su química y la variación de los parámetros de reacción hacia un proceso más verde.

2. Bibliografía

1. Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002. *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, 1022-1037.
2. Mishra, B. B.; Tiwari, V. K. Natural products: An evolving role in future drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 4769-4807.
3. Grabowski, K.; Schneider, G. Properties and Architecture of Drugs and Natural Products Revisited. *Curr. Chem. Biol.*, **2007**, 1, 115-127.
4. Data, P. & References, B. Dictionary of Natural Products on CD-ROM. 2000 New York Chapman and Hall. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Dictionary+of+Natu-ral+Products+on+CD-ROM#2>.
5. Aniszewski, T. Alkaloids—Secrets of Life, Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological Role. Amsterdam, Elsevier, **2007**.
6. Henry, T. A. The Plants Alkaloids. The Blakiston Company, Philadelphia, **1949**.
7. Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. Plant antitumor agents. 1. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 3888-3890.
8. Fournet, A.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. Les Chimaniines, Nouvelles Quinoléines Substituées En 2, Isolées D'une Plante Bolivienne Antiparasitaire: *Galipea Longiflora*. *J. Nat. Prod.*, **1993**, 53, 1547-1552.
9. Omura, S.; Nakagawa, A. Structure of Virantmycin, A Novel Antiviral Antibiotic. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2199-2202.
10. 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 (±)-Martinelllic Acid. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 914-921.

11. Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R. P.; Jain, R. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 3245-3264.
12. Asolkara, R. N.; Schrödera, D.; Heckmannb, R.; Langb, S.; Wagner-Döblerc, I.; Laatsch, H. Helquinoline, a New Tetrahydroquinoline Antibiotic from *Janibacter limosus* Hel 1. *J. Antibiotics*, **2004**, 57, 17-23.
13. Jarvest, R.; Berge, J.; Berry, V.; Boyd, H.; Brown, M.; Elder, J.; Forrest, A.; Fosberry, A.; Gentry, D.; Hibbs, M.; Jaworsky, D.; O'hanlon, P.; Pope, A.; Rittenhouse, S.; Sheppard, R.; Slater-Radosti, C.; Worby, A. Nanomolar Inhibitors of *Staphylococcus aureus* Methionyl tRNA Synthetase with Potent Antibacterial Activity against Gram-Positive Pathogens. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 1959-1962.
14. McCormick, J. L.; McKee, T. C.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. HIV Inhibitory Natural Products. 26.¹ Quinoline Alkaloids from *Euodia roxburghiana*. *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 469-471.
15. Messer, R.; Fuhrer, C. A.; Häner, R. Natural product-like libraries based on non-aromatic, polycyclic motifs. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2005**, 9, 259-265.
16. Meléndez Gómez, C. M.; Kouznetsov, V. V.; Sortino, A. M.; Alarez, S. L.; Zacchino, S.A. *In vitro* antifungal activity of polyfunctionalized 2-(hetero)arylquinolines prepared through imino Diels–Alder reactions. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 7908-7920.
17. Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A. Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 3091-3113.
18. Kumar, A.; Srivastava, K.; Kumar, R.; Puri, S. K.; Chauhan, P. M. S. Synthesis of new 4-aminoquinolines and quinoline-acridine hybrids as antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 15, 7059-7063.
19. Singer, J. M.; Barr, B. M.; Coughenour, L. L.; Walters, M. A. 8-Substituted 3,4-dihydroquinolinones as a novel scaffold for atypical antipsychotic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 4560-4563.

20. Nishiyama, T.; Suzuki, T.; Hashiguchi, Y.; Shiotsu, S.; Fujioka, M. Antioxidant activity of aromatic cyclic amine derivatives. *Polymer Degradation and Stability*, **2002**, 75, 549-554.
21. Konishi, M.; Ohkuma, H.; Tsuno, T.; Oki, T. Crystal and molecular structure of dynemicin A: A Novel 1,5-dien-3-ene antitumor antibiotic. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3715-3716.
22. Touatia, D.; Rahmanb, A.; Ulubelen, A. Alkaloids from *Ruta montana*. *Phytochemistry*, **2000**, 53, 277-279.
23. Sridharan, V.; Suryavanshi, P.; Menéndez, J. C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 7157-7259.
24. Li, J. J. Name reactions. Springer-Verlag, Berlin, **2006**, pp. 144, 206, 243, 376, 545.
25. Katritzky, A. R.; Stanislav, R.; Rachwal, B. Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 15031-15070.
26. Kouznetsov, V.; Palma, A.; Ewert, C.; Varlamov, A. Some aspects of reduced quinoline chemistry. *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 761-785.
27. Sykes, P. A guidebook to mechanism in organic chemistry. Wiley & Sons, New York, **1985**, p. 340-357.
28. Diels, O.; Alder, K. Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Liebigs Ann. Chem.*, **1928**, 460, 98-122.
29. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The Conservation of Orbital Symmetry. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, 8, 781-932.
30. Fukui, K. The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 801-809.
31. Fringuelli, F.; Tatichi, A. The Diels-Alder Reaction Selected Practical Methods, John Wiley and Sons, West Sussex, **2002**, p. 3-5.
32. Sauer, J. Diels-Alder Reactions: The Reaction Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1967**, 6, 16-33.
33. Goldstein, E.; Beno, B.; Houk, K. N. Density Functional Theory Prediction of the Relative Energies and Isotope Effects for the Concerted and Stepwise

- Mechanisms of the Diels-Alder Reaction of Butadiene and Ethylene. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 6036-6043.
34. Karadakov, P. B.; Cooper, D. L.; Gerratt, J. Modern Valence-Bond Description of Chemical Reaction Mechanisms: Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 3975-3981.
 35. Houk, K. N. Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes. Regioselectivity in Diels-Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 4092-4094.
 36. Houk, K. N.; Lin, Y.; Brown, F. K. Evidence for the Concerted Mechanism of the Diels-Alder Reaction of Butadiene with Ethylene. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 554-556.
 37. Alder, K.; Stein, G. Untersuchungen über den Verlauf der Diensynthese. *Angew. Chem.*, **1937**, 50, 510-520.
 38. Boger, D. L. Weinreb, S. M. Hetero Diels-Alder methodology in organic synthesis. Academic Press, New York, **1987**, 47, p. 359.
 39. Boger, D. L. Diels-Alder Reactions of Azadienes, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2869-2939.
 40. Povarov, L. S $\alpha\beta$ -Unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 656-670.
 41. Stevenson, P. J.; Graham, I. Unprecedented regio and stereocontrol in Povarov reaction of benzylidene-(3-nitrophenyl)amine. *ARKIVOC*, **2003**, 7, 139-144.
 42. Buonora, P.; Olsen, J.; Oh, T. Recent developments in imino Diels-Alder reactions. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6099-6138.
 43. 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, 2721-2750.

Capítulo I

Estudio de la reacción imino Diels-Alder tipo ABB', acceso efectivo bajo los protocolos de la química verde a las 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas

1. Antecedentes

1.1. Importancia biomédica de las 2-metil-THQs

De los alcaloides conocidos que contienen el anillo tetrahydroquinolínico, muchos han sido considerados modelos importantes para la obtención de nuevos prototipos farmacológicos. Cada año se reportan gran cantidad de estudios en los cuales se obtienen derivados de las Q y THQ con variadas sustituciones en diferentes puntos del anillo. Recientemente, un estudio de relación estructura y actividad (SAR) reveló la importante presencia de grupos alquílicos en posición C-2 como el etilo y el metilo, funciones tipo amidil y benzoil, también fueron determinados en el HTS.¹ Se cree que estos fragmentos de las THQs **23** y **26** con función amida (Figura 3), aportaron actividad anti-isquemia cerebral, asociada al receptor *N*-metil D-aspartato (NMDA).² Las Qs **24** y **25**, descubiertos por HTS, presentaron afinidad con receptores ligados a prostaglandinas, ciclooxygenasas generadas durante reacciones alérgicas³ (Figura 3).

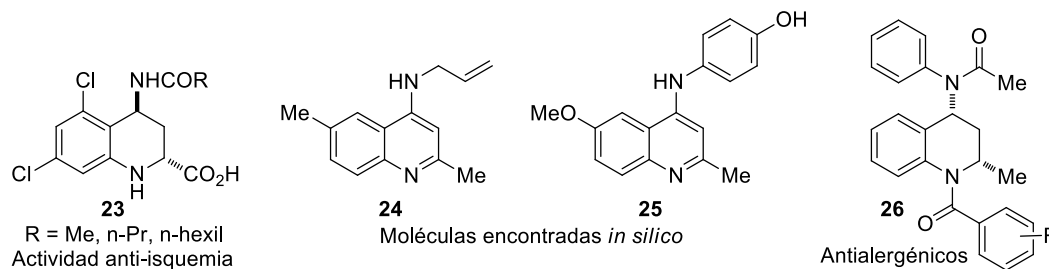


Figura 3. 4-Amidil y 2-metil quinolinas y tetrahydroquinolinas descubiertas por HTS.

Otras moléculas con estas características estructurales han sido estudiadas recientemente, exhibiendo diferentes bio-aplicaciones. Algunos derivados (**27**) que guardan gran analogía con el torcetrapib (**28**) (descartado por su toxicidad) (Figura 4) para los cuales se logró evaluar su comportamiento en deficiencias cardiovasculares, teniendo como objetivo el receptor CTHP, encargado de transferir ésteres del colesterol entre diferentes tipos de plasma⁴ (Figura 4). Por otro lado, una de las acciones biológicas más mencionadas para las moléculas estudiadas es su

actividad antiparasitaria. Sin embargo, la mayoría de estos derivados son compuestos que presentan arquitecturas más elaboradas y que muestran como molécula punta de lanza, la cloroquina, activa contra *Plasmodium falciparum* en el tratamiento antimalárico.⁵

De igual forma, otros parásitos que agobian regiones tropicales del mundo, incluyendo Colombia son los parásitos protozoarios *Leishmania chagasi* y *Trypanosoma cruzi*. Éstos son causales de dos patologías zoonóticas conocidas como leishmaniosis, principalmente cutánea y visceral (forma clínica que cobra más vidas); y el Chagas o tripanosomiasis americana, enfermedad que en el 2008 mató a 10 000 personas y que presenta alteraciones cardíacas, digestivas y cerebrales.^{6,7} Estas enfermedades han sido tratadas desde comienzos del siglo pasado con medicamentos basados en sistemas antimoniales pentavalentes, anfotericina B, nifurtimox, azoles, entre otros.⁶ Debido a la quimio-resistencia generada por el parásito, la toxicidad y los efectos adversos de estos fármacos, grupos de investigación en el mundo unen esfuerzos para obtener nuevas “balas químicas” que puedan ser empleadas en la terapia química contra estos protozoos. Es así como en un estudio reciente se encontró que el núcleo 1-bencensulfonil-2-metil-1,2,3,4-THQ (**29**) (Figura 4) mostró ser activo contra protozoos como el *T. cruzi* y *P. falciparum*.⁸

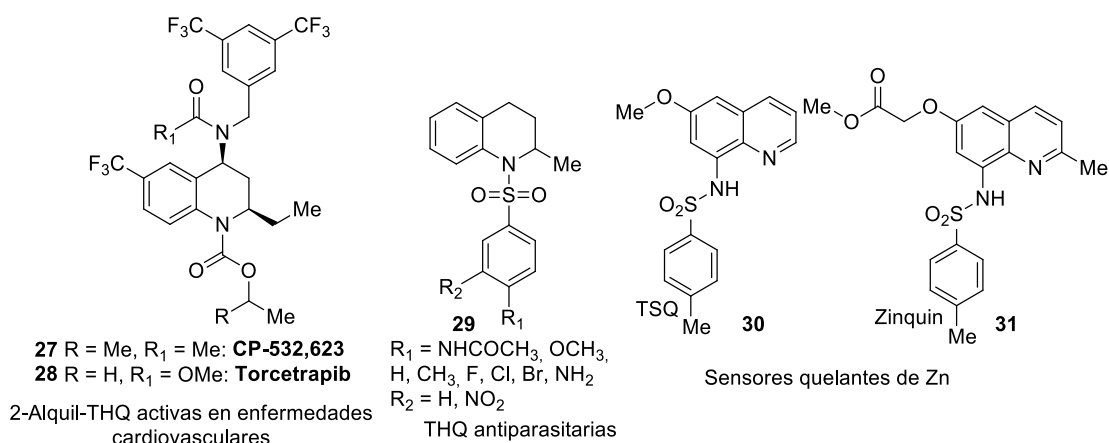
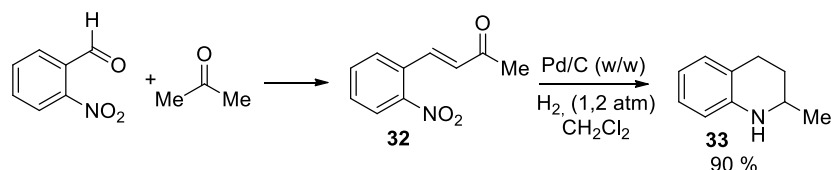


Figura 4. Quinolinas y THQs, 2-alkuil-1-bencensulfonil sustituidas con bio-aplicación.

Un escenario reciente ha sido propuesto para la bio-aplicación de los N-heterociclos, teniendo como objetivo la generación de nuevos materiales. Por tanto, la obtención de sistemas que actúen como sensores o interruptores químicos en base de quinolinas, son empleados con el fin de conocer en los seres vivos el comportamiento de algunos metales M (II) como el Fe, Mn, Zn, Cd, entre otros. Las Qs **30** y **31** son utilizadas en estudios novedosos como sensores fluorescentes de iones metálicos. Éstos, a su vez, pueden actuar como inhibidores de enzimas metalo-dependientes y llegar a regular su actividad al formar complejos con los metales mencionados.⁹

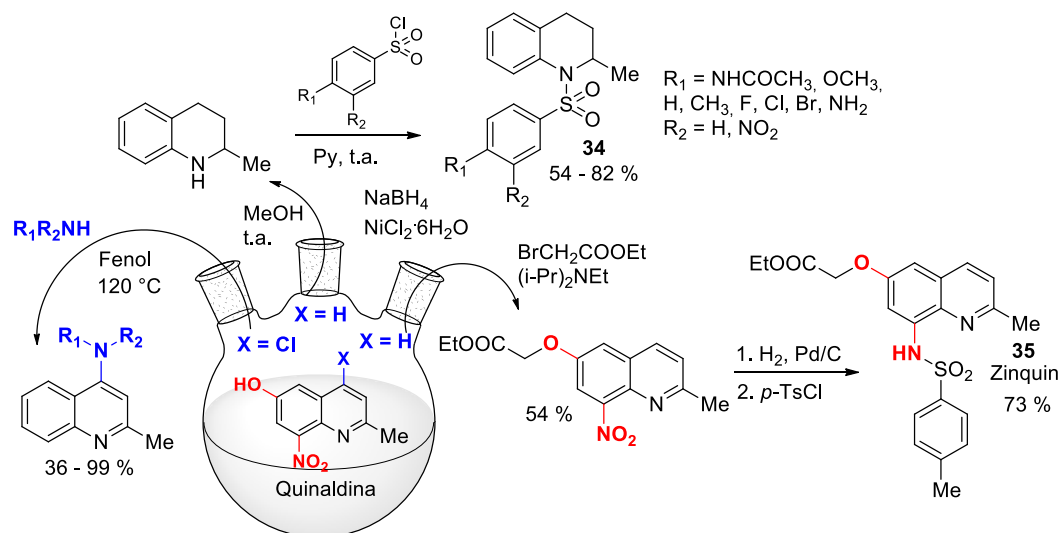
1.2. Aspectos sintéticos de la obtención de las 2-metil-THQs

La importancia bioquímica de los compuestos (tetrahidro)quinolínicos trae consigo el desarrollo o implementación de tácticas sintéticas que permitan acceder fácilmente a éste núcleo. Las THQs 2-alkil sustituidas pueden ser obtenidas por ciclaciones intramoleculares, empleando ácidos de Lewis o Brønsted. Un ejemplo clásico fue la obtención del núcleo THQ de un intermediario hacia la síntesis de la (+)-virantmicina.¹⁰ Otras potenciales conexiones entre los carbonos C-2 y C-3,¹¹ o el cierre del anillo a través de C-4a y C-4 pueden ser utilizadas para generar este heterociclo (ver Esquema 1, rutas **e** y **c**). Esta última ha sido empleada con anilinas y 3-cloro-2-metilbutino como precursores, catalizada por Cu, CuI y empleando como base trietilamiina.^{12,13} Las moléculas THQs también pueden ser obtenidas a través de la expansión de un anillo de cinco miembros, empleando trifenilfosfina y tetracloruro de carbono en diclorometano a temperatura ambiente.¹⁴ Por otro lado, la síntesis de la 2-metil-THQ **33** puede ser llevada a cabo mediante una ciclación reductiva de *o*-nitrochalconas tipo **32**¹⁵ (Esquema 6).



Esquema 6. Ciclación reductiva de *orto*-nitrochalconas, síntesis de 2-metil-THQ.

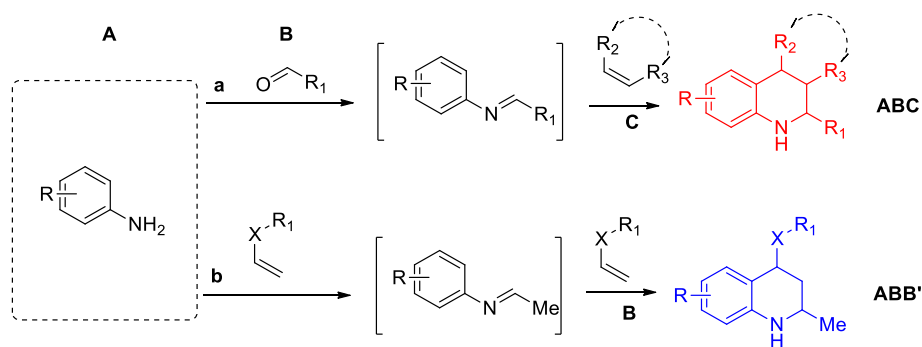
Los derivados de las 2-metil-THQs y Qs (**34** y **35**) adquieren una significativa importancia gracias a su aplicación en biomédica.^{8,9,16} Diferentes estudios de este importante esqueleto heterocíclico convergen hacia el uso de un precursor común, la quinaldina (Esquema 7). Sin embargo, estas rutas planteadas para la producción de estos núcleos con diversas sustituciones presentan falencias como la generación de diversidad molecular.



Esquema 7. Síntesis de 2-metil-THQs (Qs) vía derivatización de quinaldinas.

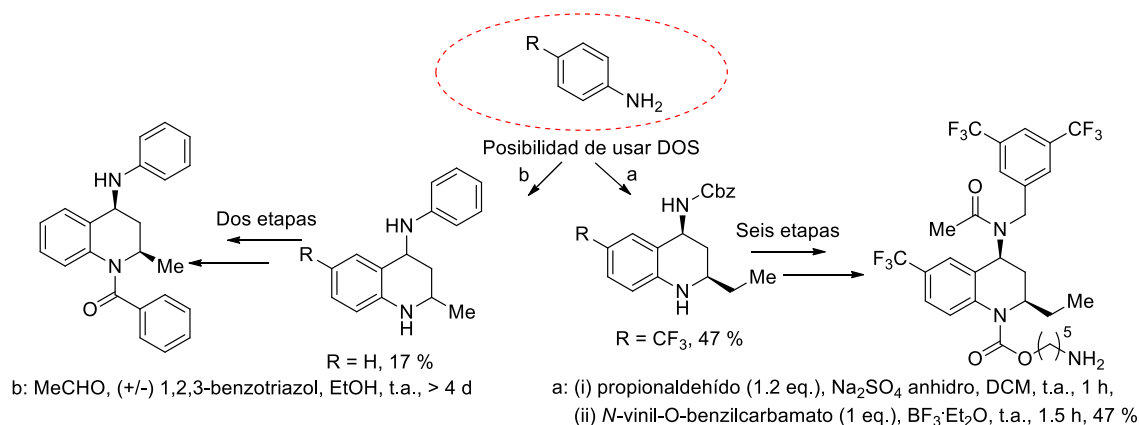
1.2.1. Reacción imino Diels-Alder (imino DAR)

Cada ruta diseñada para acceder al anillo THQ presenta sus ventajas y desventajas, siendo la reacción imino DA la herramienta más explorada. En la práctica ésta presenta ciertas bondades en términos de diversidad molecular, permitiendo introducir grupos alquilo y arilo en la posición C-2. Se han encontrado aplicaciones que incluyen, por un lado el uso directo de anilinas, aldehídos y alquenos, y otras vías en las cuales es suficiente la presencia de la respectiva anilina y dienófilos activados como los vinil sustituidos; éteres, amidas y sulfuros. De este modo, se han encontrado diferentes tipos de la reacción de Povarov.⁴³ En la búsqueda de moléculas con aplicaciones farmacológicas y agroquímicas, se han empleado algunos de estos tipos, en especial el tipo ABC (**a**) y ABB' (**b**) (Esquema 8).



Esquema 8. Dos clases de reacción de Povarov en la síntesis de THQs.

Otros ejemplos de reacción imino DA se han estudiado, empleando aldehídos alifáticos y vinil carbazoles en la obtención de análogos del torcetrapib (Esquema 9, ruta **a**), agentes promisorios en la terapia contra enfermedades cardiovasculares.⁴ De igual forma, Katritzky y colegas reportaron el uso de benzotriazol en la síntesis de diamino-alkil-THQs¹⁷ (Esquema 8, ruta **b**). Esta estrategia sintética fue de igual forma empleada en la obtención de derivados con potencial actividad inductora en sistemas para el control de la expresión del gen basado en el receptor de ecdisoma, creación de nuevos insecticidas.¹⁸



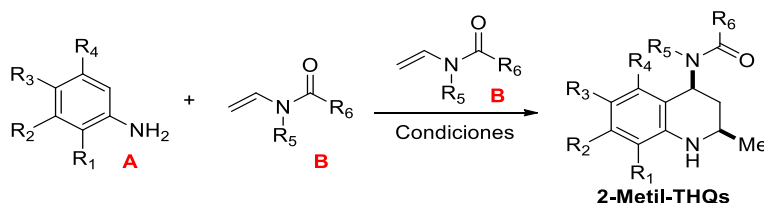
Esquema 9. Síntesis de 1-benzoil-2-metil-THQs vía reacción de Povarov.

Estas vías de acceso a las 2-metil-THQs, a pesar de ser de gran utilidad, registran rendimientos de reacción deficientes y tiempos extensos en el proceso. Por tal razón, con la información farmacológica de estas THQs, obtenidas *in silico*, es necesario implementar nuevos procedimientos, por lo cual es necesario volver en el

tiempo y revisar el desarrollo sintético de la ruta ABB', propuesta inicialmente por Povarov y Mikhailov en 1964. En este caso, las *N*-etilidenanilinas generadas *in situ* a partir de anilinas y etil vinil éter (EVE), reaccionan con una segunda molécula de alqueno a través de una cicloadición imino DA, catalizada por BF₃·OEt₂ para obtener las correspondientes 4-etoxi-2-metil-THQs.¹⁹ Esta reacción también fue empleada hacia la obtención de este sistema pero catalizadas por CAN.²⁰

Las reacciones ABB' fueron designadas como procesos en los cuales se introduce en el producto final, una molécula **A** y dos moléculas de **B**.²¹ Estudios adicionales más recientes demuestran la importancia que adquiere este procedimiento para la síntesis de 2-metil-THQs incorporando diferentes amidas, *N*-vinil formamida (NVF), *N*-vinil acetamida (NVA), *N*-vinil pirrolidona (NVP), *N*-vinil carbazol (NVCbz) y *N*-vinil caprolactama (NVC). Las principales variantes para cada metodología fueron los agentes catalíticos o aditivos promotores, teniendo presente algunos medios comunes como MeCN con intervalos de temperatura entre 25 - 100 °C. Para la reacción imino DA de demanda inversa, se han utilizado diferentes sistemas catalíticos como ácidos de Lewis y de Brønsted,²² innovando cada día con catalizadores de más fácil acceso y eco-amigables (Tabla 1).

Tabla 1. Síntesis de las 2-metil-THQs vía reacción imino DA tipo ABB'.



Ref.	Anilinas	N-vinilamidas	Catalizador	Solvente	T (°C)
²³	<i>p</i> -(Me, Cl, F)	NVP, NVCbz, NVC	CuPy ₂ Cl ₂	MeCN	50
²⁴	<i>p</i> -(OMe, Cl, F, Br, Me) <i>o</i> -(OMe, Me, F)	NVP	Ácido 4-nitro ftálico	MeCN	50
²⁵	<i>p</i> -(OMe, Cl, F, Br, Me) <i>o</i> -(Me, F, Br, Me)	NVP, NVC	InCl ₃	H ₂ O	Reflujo
²⁶	<i>p</i> -(OMe, Cl, F, Br, Me)	NVP	Ácido fosfotungsténico	MeCN	t.a.

La reacción imino DA tipo ABB', tabla 1, para la obtención de 2-metil-THQs, muestra excelente estéreo-selectividad en la obtención mayoritaria del producto *cis*, observando el grupo metilo y etoxilo (amidil) en posiciones pseudo-ecuatoriales.

En cuanto a la enantioselectividad de esta reacción, hasta ahora no hubo un desarrollo sobre la pureza enantiomérica de los productos de la reacción de DA. Sin embargo, se reportaron los primeros catalizadores (ácidos fosfóricos derivados del BINOL) que ofrecen una buena enantioselectividad.²⁷

A pesar de la exclusividad de los productos, cada una de las reacciones reportadas (Tabla 1) presenta catalizadores y solventes en su mayoría convencionales, económicamente y ambientalmente desfavorables. Por otro lado, al emplear agua como solvente es necesario aumentar drásticamente la temperatura con un catalizador de alto precio comercial. De igual forma, algunas anilinas son insolubles en agua y limita los alcances de la reacción. Por estas razones, es necesario incluir parámetros de reacción más verdes que permitan la obtención de estos sistemas generando diversidad molecular. Una de las estrategias es incluir sistemas o medios de reacción anfífilos, que permitan la solubilidad de las muestras orgánicas y que a su vez sean biodegradables. De estos sistemas de reacción se pueden destacar los surfactantes y los líquidos iónicos.

1.2.1.1. Química Verde en la reacción de imino Diels-Alder

Con los beneficios que ofrece la química orgánica a diferentes industrias como la farmacéutica, alimentaria, cosmética, entre otras; nacen nuevos desafíos enfocados a mejorar los procesos bajo parámetros que permitan la protección del medio ambiente.

La obtención de moléculas complejas conlleva muchas veces a la utilización de rutas sintéticas multipasos, uso de solventes tóxicos, riesgos inherentes a la operación de materiales y reactivos peligrosos, generación de desechos, excesivo consumo energético, entre otras desventajas. Es por esto que se han establecido ciertos principios a tener en cuenta en el diseño y desarrollo de nuevas estrategias

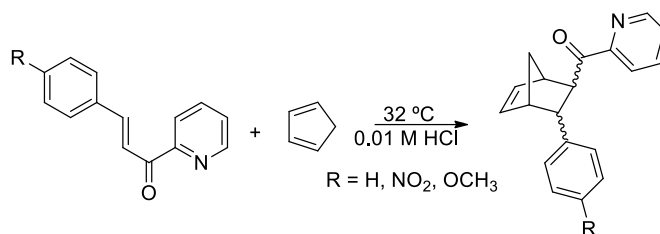
y técnicas en síntesis orgánica, conocidos como los 12 principios de la química verde.²⁸

La reacción de cicloadición [4+2] es una de las herramientas sintéticas que presenta ciertas bondades para conseguir aplicar estos parámetros verdes de reacción. Hablando específicamente de la reacción imino DA tipo ABB', inherentemente es considerada como una metodología eco-amigable, ya que se encuentra clasificada dentro de las reacciones tipo dominó.²⁹ Por otro lado, y continuando con la mención de sus bondades, la reacción imino DA hace posible incluir la mayor cantidad de átomos de los precursores en el producto final, lo cual se conoce como economía atómica.³⁰ De igual forma, es posible promover esta reacción empleando ácidos de Brønsted, lo cual resulta una alternativa al uso de catalizadores que incluyen metales pesados en su estructura. Sin embargo, reinventar en los procedimientos en síntesis requiere algo más que las cualidades netamente mecanísticas, por tanto, esta herramienta permite contar con una amplia disponibilidad de precursores y no se requiere su obtención previa.

En términos de robustez, la reacción imino DA presenta la facilidad de modificar ciertos parámetros hacia un diseño sintético más acorde con la química verde. Por tanto, el uso de herramientas o métodos físicos como la radiación por microondas,³¹ e inducción por luz³² son reconocidas alternativas para reducir el consumo energético y favorecer la reacción, obteniendo rendimientos mejores y comparables con los métodos comunes.

Una de las extensiones más importantes de la robustez de la reacción, es el uso de solventes novedosos, biodegradables y que incluso promueven la reacción. Solventes como los líquidos iónicos³³ y los polietilenglicoles (PEGs)³⁴ son dos evidencias de alternativas eco-amigables como medios de reacción. Sin embargo, la tendencia a usar el agua como solvente, deja en evidencia la necesidad e importancia de evitar a toda costa el uso de solventes orgánicos en síntesis. A pesar de que la reacción imino DA ha tenido gran aceptación hacia el uso de condiciones eco-amigables, el uso del agua ha sido limitado. Por otro lado, la reacción de cicloadición [4+2] de demanda normal, ha sido llevada a cabo en medio acuoso,

empleando diferentes catalizadores, llegando a ser considerado como un medio de reacción ideal no tóxico.³⁵ Este es el caso de la reacción entre aza-chalconas y el ciclopentadieno (Cp)³⁶ (Esquema 10). Por otro lado, a pesar de las grandes ventajas que presenta el uso de agua como medio de reacción, se perciben falencias que involucran la poca solubilidad de los precursores orgánicos en la reacción, al igual que la intolerancia de los catalizadores en ésta.



Esquema 10. Cicloadición [4+2] entre aza-chalconas y el Cp en medio acuoso.

La posibilidad de emplear el agua como medio de reacción en síntesis orgánica, aumenta con la adición de un intermediario entre esta y los materiales de partida, lo cual permite incrementar la solubilidad de las moléculas orgánicas. Por tanto, una de las estrategias es emplear un agente tensoactivo, llevando a que el uso de surfactantes en reacciones de química orgánica, haya aumentado en las últimas dos décadas.

Uso de surfactantes en química orgánica y la reacción de Diels-Alder

Además del uso de co-solventes en síntesis orgánica y el uso de catálisis interfacial, los surfactantes presentan características que favorecen la interacción de fases y permiten la formación de micelas, las cuales pueden cumplir un rol catalítico.

Un surfactante es un agente que disminuye la tensión superficial de la sustancia en la cual este es disuelto.³⁷ Existen diversos tipos de surfactantes con estructura definida y se clasifican como aniónicos, catiónicos, *zwitterionic* y no iónicos. En cuanto a su estructura, en términos generales, los surfactantes presentan dos secciones constituidas por una cola apolar y la cabeza polar³⁸ (Figura 5).

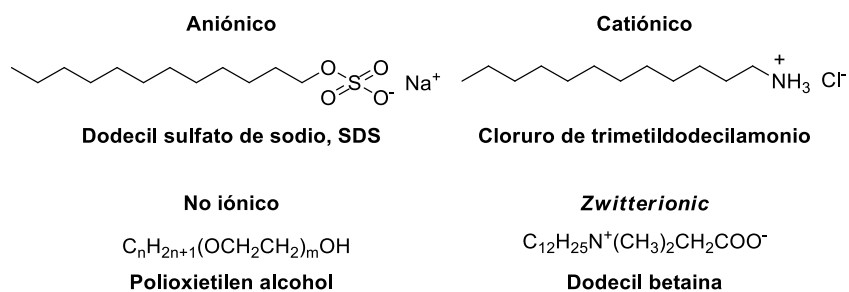


Figura 5. Surfactantes más comunes y su clasificación.

Debido a la estabilidad de las soluciones acuosas de surfactantes y a sus repulsiones electrostáticas y covalentes entre las moléculas del surfactante y las moléculas de agua, las primeras presentan la habilidad de asociarse entre sí, generando vesículas o micro-agregaciones que se denominan micelas. En éstas, la región apolar se orienta hacia el centro de la vesícula, generando una región interna apolar y la cabeza polar queda dispuesta hacia el exterior de la vesícula dando como resultado una superficie hidrofílica, capa de Stern³⁹ (Figura 6).

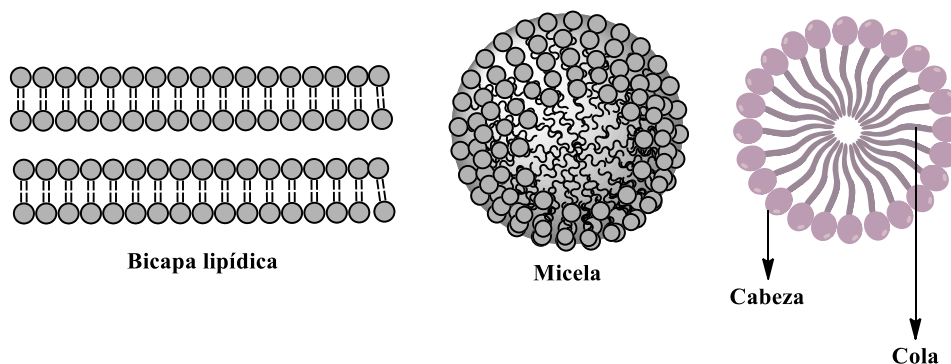


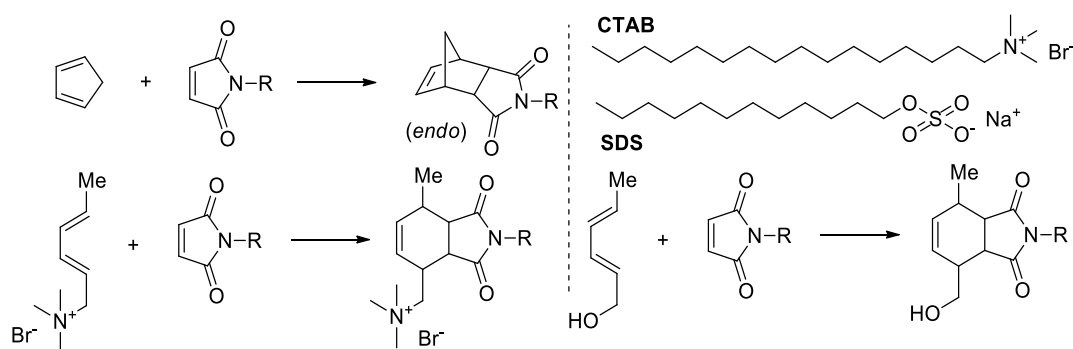
Figura 6. Micro-arreglos micelares de los surfactantes.

La formación de las micelas se alcanza a una concentración específica de surfactante en solución, a esta concentración se le conoce como concentración micelar crítica (CMC). Por tanto, la CMC está definida como la concentración de máxima solubilidad del surfactante como monómero.³⁷ Uno de los caminos para obtener la CMC, es evaluar el comportamiento de un parámetro físico-químico (conductividad, absorbancia, viscosidad, entre otros), con la variación de la

concentración de surfactante en solución. Esto se debe esencialmente a que después de alcanzar la CMC, las propiedades físico-químicas describen comportamientos inesperados en función de la concentración.⁴⁰ La relación entre la CMC y la estructura de los surfactantes está claramente descrita, al igual que su aplicación industrial desde su uso en la industria textil.⁴¹

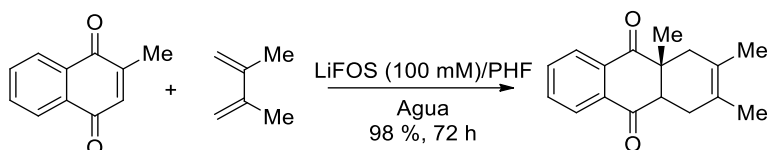
Gracias a todos los beneficios ofrecidos por los surfactantes y las propiedades catalíticas a su favor, la aplicación en medios de reacción de química orgánica no tomó mucho tiempo.⁴² Desde oxidaciones sencillas (al día de hoy) como la obtención de ácido piperónico a partir de piperonal,⁴³ pasando por reacciones aldólicas,⁴⁴ hasta su uso en reacciones multicomponentes.⁴⁵

Por tanto, una de las reacciones más estudiadas en la historia de la química orgánica, la reacción de Diels-Alder, no podía ser ajena al uso medios micelares. Es así como Engberts y Rispens evaluaron el efecto sobre la velocidad de reacción entre tres diferentes dienófilos (ciclopentadieno, alcohol sorbílico y bromuro de sorbitrimitilamonio), empleando como surfactantes, dodecil sulfato de sodio (SDS) y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB).⁴⁶



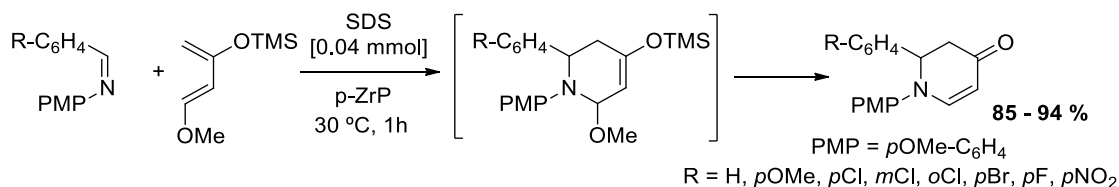
Esquema 11. Reacción de DA promovida por el uso de micelas como medio de reacción.

La reacción de DA de demanda normal ha sido promovida igualmente usando un surfactante perfluorado, perfluorooctanosulfonato de litio (LiFOS). En esta oportunidad, se empleó un butadieno acíclico como dienófilo y se estableció que una posible catálisis en las reacciones micelares era debido a interacciones de repulsión entre ambos medios, las micelas y el medio acuoso⁴⁷ (Esquema 12).



Esquema 12. Reacción de DA entre 2-metilnaftalen-1,4-diona y el 2,3-dimetil-1,3-butadieno mediada por LiFOS.

El alcance del uso de micelas como catalizadores ecológicos en síntesis orgánica ha permitido introducir heteroátomos en los productos finales. Por tanto, al igual que las reacciones de cicloadición homonucleares han sido promovidas empleando agentes tensoactivos, la reacción aza Diels-Alder, empleando dienos de Danishefsky y benzaldiminas hacia la obtención de 2,3-dihidro-4-piridonas (Esquema 13). Para esta reacción se utilizó el SDS como agente surfactante en presencia de hidrogenofosfato de α -zirconio poroso, obteniendo las piridonas con porcentajes de rendimientos superiores al 94 %.⁴⁸



Esquema 13. Reacción de aza DA mediada por SDS, síntesis de piridonas.

A pesar de las ventajas de usar los surfactantes como medios de reacción en química orgánica, este campo se encuentra aún en un estado preliminar. Uno de los argumentos es la falta de reportes en la literatura química donde se demuestren ejemplos de catálisis micelar en reacciones catalizadas por metales y de igual forma, no se encuentran estudios donde se muestre su aplicación a la reacción de Diels-Alder de demanda inversa. Por tanto, en este capítulo se diseñó una estrategia para llevar a cabo por primera vez la reacción de Povarov en medios surfactantes.

2. Parte experimental

2.1. Generalidades

Todos los materiales de partida empleados para cada uno de los experimentos fueron de grado para síntesis y se usaron sin purificación previa. Los proveedores comerciales fueron: ALDRICH, MERCK Y MALLINCKRODT.

El comportamiento de la reacción fue supervisado mediante cromatografía en capa fina (CCF), sobre cromato-placas de Silufol UV254 de 0.25 mm de grosor, reveladas en una cámara de luz UV de 254 nm y en yodo. La purificación de cada una de las moléculas obtenidas se llevó a cabo por cromatografía en columna (CC), utilizando como soporte gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm) y como eluyentes mezclas pertinentes de éter de petróleo/acetato de etilo en aumento gradual de polaridad.

Los disolventes usados en cada reacción fueron llevados a condiciones anhidras; el acetonitrilo fue puesto a reflujo durante 4 h sobre tamiz molecular de 1 Å y fue destilado sobre tamiz molecular de 4 Å; el diclorometano se destiló sobre cloruro de calcio anhidro; y el metanol se secó preparando, 2.5 g de Mg con un cristal de yodo por cada 500 mL de MeOH, para ser puesto a condiciones de reflujo durante la decoloración y dos horas adicionales para poder finalmente ser destilado sobre tamiz molecular de 4 Å.

Los puntos de fusión no corregidos se determinaron en un fusiómetro FISHER-JOHNS; la elucidación de las estructuras moleculares se estableció mediante métodos instrumentales. Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en el equipo INFRALUM FT con transformada de Fourier en KBr; la toma de espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H y ^{13}C , se realizó en un espectrómetros BRUKER 400 y BRUKER 300, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) y dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-d_6) como disolventes y como estándar interno se empleó tetrametilsilano (TMS). Los cromatogramas de gases y los espectros de masas fueron registrados en un cromatógrafo de gases HP 5890A Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones

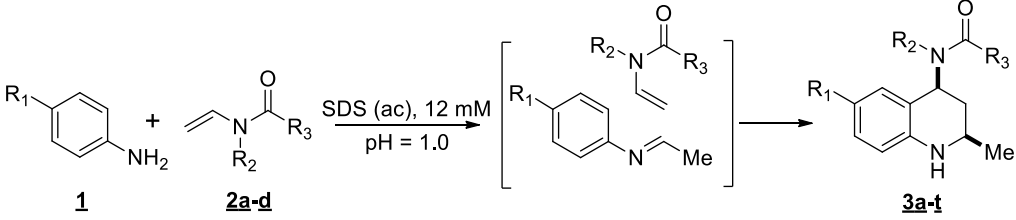
(70 eV). Las imágenes adquiridas para la determinación de formación de micelas fueron tomadas en un microscopio de luz marca Nikon, con incremento de 10 000.

2.2. Síntesis de 2-metil-THQs vía catálisis micelar

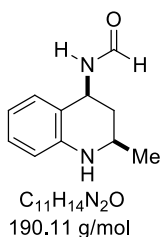
2.2.1. Metodología general

A una solución de 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), se adicionaron la anilina **1** (1 mmol) hasta completa disolución y posteriormente la *N*-vinilamida **2a-d** (*N*-vinilformamida, NVF, **2a**; *N*-vinilacetamida, NVA, **2b**; *N*-vinilpirrolidona, NVP, **2c**; *N*-vinilcaprolactama, NVC, **2d**) (2 mmol) a temperatura ambiente y bajo vigorosa agitación. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente para un tiempo específico de cada material de partida. Después de culminar la reacción según lo indicado por CCF, la mezcla fue tratada con acetato de etilo (2x30 mL), las fases orgánicas fueron colectadas, secadas en Na₂SO₄ y concentradas a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado por columna cromatográfica, empleando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil mezclas pertinentes de éter de petróleo:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad; obteniendo la nueva serie de 2-metil-THQ **3a-t** (Tabla 2). Cada uno de los compuestos fueron caracterizados bajo los estándares mínimos tenidos en cuenta para la elucidación de moléculas orgánicas.

Tabla 2. Síntesis de 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas bajo catálisis micelar.

				
Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	THQ
1	H	H	H	3a
2	CH ₃ CH ₂	H	H	3b

3	OCH ₃	H	H	<u>3c</u>
4	COCH ₃	H	H	<u>3d</u>
5	CONH ₂	H	H	<u>3e</u>
6	COOH	H	H	<u>3f</u>
7	H	H	CH ₃	<u>3g</u>
8	CH ₃	H	CH ₃	<u>3h</u>
9	OCH ₃	H	CH ₃	<u>3i</u>
10	COCH ₃	H	CH ₃	<u>3j</u>
11	CONH ₂	H	CH ₃	<u>3k</u>
12	COOH	H	CH ₃	<u>3l</u>
13	Cl	H	CH ₃	<u>3m</u>
14	H	-(CH ₂) ₂ -		<u>3n</u>
15	OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -		<u>3o</u>
16	COCH ₃	-(CH ₂) ₂ -		<u>3p</u>
17	CONH ₂	-(CH ₂) ₂ -		<u>3q</u>
18	COOH	-(CH ₂) ₂ -		<u>3r</u>
19	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -		<u>3s</u>
20	CH ₃ CH ₂	-(CH ₂) ₅ -		<u>3t</u>



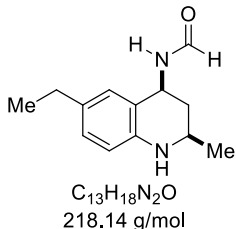
Cis-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (3a).

En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.30 mL (3.29 mmol) de anilina 1 y 0.49 g (6.90 mmol) de *N*-vinilformamida 2a. Después de 5 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.45 g (2.14 mmol, 70 %) de un sólido blanco, *R*_f:

0.6 (2:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 158-160 °C; IR (KBr): 3286, 3023, 1666, 1527, 1496, 755 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.20 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, 2-CH₃), 1.45 (1H, q, *J* = 11.4 Hz, 3-H_{ax}), 2.26 (1H, ddd, *J* = 11.4, 6.2, 2.1 Hz, 3-H_{eq}), 3.53 (1H, dqd, *J* = 11.4, 6.3, 2.1 Hz, 2-H_{ax}), 3.78 (1H, s, 1-NH), 5.39 (1H, ddd, *J* = 11.4, 8.4, 6.2 Hz, 4-H_{ax}), 5.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 4-NH), 6.49 (1H, dd, *J* = 7.5, 0.58 Hz, 8-H), 6.67 (1H, td, *J* = 7.5, 0.84 Hz, 7-H), 7.03 (1H, td, *J* = 7.7, 7.5, 0.58 Hz, 6-H), 7.10 (1H, dd, *J* = 7.7, 0.84 Hz, 5-H), 8.29 (1H, s, 4-COH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.2, 37.9, 44.9, 46.7, 114.5, 117.8, 120.8, 127.0, 128.5,

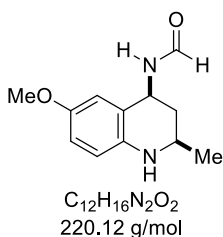
145.3, 161.3; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 16.7 min, m/z (%) = 190 (M^+ , 25), 161 (10), 144 (45), 130 (100), 77 (15); Anal. calculado para $C_{11}H_{14}N_2O$: C, 69.45; H, 7.42; N, 14.73.

Cis-6-etil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



(3b).

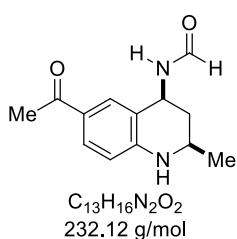
En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.28 g (2.29 mmol) de 4-etilamina **1** y 0.33 g (4.58 mmol) de *N*-vinilformamida **2a**. Después de 4 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.41 g (1.76 mmol, 74 %) de un sólido beige, R_f : 0.5 (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 145-146 °C; IR (KBr): 3402, 3333, 2985, 1660 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (3H, t, J = 7.6 Hz, CH_3Et), 1.20 (3H, d, J = 6.3 Hz, 2- CH_3), 1.46 (1H, t, J = 11.5 Hz, 3- H_{eq}), 2.30 (1H, ddd, J = 12.2, 6.0, 1.9 Hz, 3- H_{ax}), 2.50 (2H, q, J = 7.6 Hz, 6- CH_2Et), 3.52 (1H, dd, J = 10.1, 5.3 Hz, 2-H), 3.68 (1H, s, NH), 5.41 (1H, dd, J = 16.3, 10.1 Hz, 4-H), 5.72 (1H, d, J = 7.5 Hz, NHCO), 6.46 (1H, d, J = 8.1 Hz, 8-H), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz, 7-H), 6.94 (1H, s, 4-H), 8.35 (1H, s, CHO). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 16.2, 22.3, 28.2, 38.3, 45.1, 46.9, 114.9, 120.9, 126.3, 128.1, 134.0, 143.3, 161.3; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 23.848 min., m/z (%) 218 (M^+ , 40), 176 (40), 158 (100). Anal. calculado para $C_{13}H_{18}N_2O$: C, 71.53; H, 8.31; N, 12.38.



Cis-4-formamidil-2-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina
(3c).

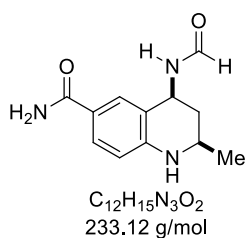
En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.28 g (2.27 mmol) de *p*-metoxianilina **1** y 0.33 g (4.77 mmol) de *N*-vinilformamida **2a**. Después de 8 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.37 g (1.45 mmol, 75 %) de un sólido blanco, R_f : 0.45 (1:2 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 151-153 °C; IR (KBr): 3286, 3239, 3023, 2838, 1666, 1234 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 1.11 (3H, d, J = 5.7 Hz, 2- CH_3), 1.39 (1H, q, J = 11.5 Hz, 3- H_{ax}), 1.98-1.94 (1H, m, 3- H_{eq}), 3.36-3.34 (1H, m, 2- H_{ax}), 3.60 (3H, s, 6- OCH_3), 5.12 (1H, ddd, J = 11.5, 8.4,

3.5 Hz, 4-H_{ax}), 5.30 (1H, s, 1-NH), 6.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 8-H_{Ar}), 6.53 (1H, s, 5-H_{Ar}), 6.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 7-H_{Ar}), 8.19 (1H, s, 4-COH), 8.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 4-NH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21.9, 37.6, 44.2, 46.3, 55.4, 112.1, 113.9, 114.8, 121.8, 140.1, 150.7, 161.1; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 20.4$ min, m/z (%) = 220 (M^+ , 35), 160 (100), 145 (10), 130 (15), 117 (15), 77 (5); Anal. calculado para C₁₂H₁₆N₂O₂: C, 65.43; H, 7.32; N, 12.72.



Cis-6-acetil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3d).

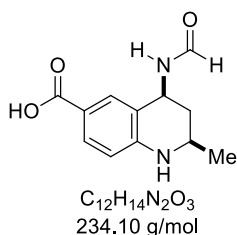
En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.31 g (2.15 mmol) de 4-aminoacetofenona y 0.32 g (4.52 mmol) de *N*-vinilformamida **2a**. Después de 3 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.41 g (1.76 mmol, 82 %) de un sólido beige, R_f : 0.4 (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 235-237 °C; IR (KBr): 3348, 3255, 3039, 1650, 1249 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 2-CH₃), 1.42 (1H, q, $J = 12.2$ Hz, 3-H_{ax}), 2.04 (1H, td, $J = 12.2, 4.2, 2.1$ Hz, 3-H_{eq}), 2.35 (3H, s, 6-COCH₃), 3.55 (1H, dqd, $J = 12.2, 6.3, 2.1$ Hz, 2-H_{ax}), 5.12 (1H, ddd, $J = 12.2, 9.3, 4.2$ Hz, 4-H_{ax}), 6.51-6.42 (2H, m, 1-NH, 8-H_{Ar}), 7.51 (1H, dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 7-H_{Ar}), 7.56 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, 5-H_{Ar}), 8.23 (1H, s, 4-COH), 8.28 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, 4-NH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21.3, 25.5, 36.4, 43.6, 45.8, 112.0, 119.1, 124.4, 127.1, 128.9, 149.6, 160.9, 194.4; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 24.3$ min, m/z (%) = 232 (M^+ , 25), 217 (10), 186 (60), 172 (100), 161 (10), 144 (25); Anal. calculado para C₁₃H₁₆N₂O₂: C, 67.22; H, 6.94; N, 12.06.



Cis-6-carbamoil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3e).

En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.29 g (2.14 mmol) de *p*-aminobenzamida **1** y 0.31 g (4.50 mmol) de *N*-vinilformamida **2a**. Después de 6 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.44 g (1.88 mmol, 88 %) de un sólido

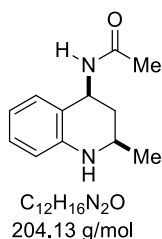
blanco, R_f : 0.45 (1:3 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 278-280 °C; IR (KBr): 3394, 3332, 3239, 3054, 2962, 1666, 1511, 1388 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.15 (3H, d, J = 5.7 Hz, 2- CH_3), 1.39 (1H, q, J = 11.6 Hz, 3- H_{ax}), 2.00-1.94 (1H, m, 3- H_{eq}), 3.55-3.45 (1H, m, 2- H_{ax}), 5.14-5.07 (1H, m, 4- H_{ax}), 6.29 (1H, s, 1-NH), 6.44 (1H, d, J = 8.2 Hz, 8- H_{Ar}), 6.85 (1H, s, 6- CONH_2), 7.48 (1H, d, J = 8.2 Hz, 7- H_{Ar}), 7.53 (1H, s, 5- H_{Ar}), 7.57 (1H, s, 6- CONH_2), 8.22 (1H, s, 4-COH), 8.35 (1H, d, J = 8.7 Hz, 4-NH); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21.6, 36.9, 43.7, 45.8, 112.1, 119.5, 120.6, 126.8, 127.5, 148.2, 161.2, 168.07; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 31.7 min, m/z (%) = 233 (M^+ , 25), 204 (15), 188 (60), 173 (100), 144 (18), 177 (10); Anal. calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 61.79; H, 6.48; N, 18.01.



Cis-6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3f).

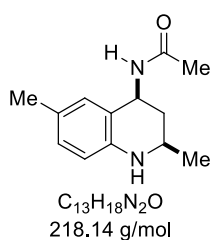
En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.29 g (2.13 mmol) de ácido 4-aminobenzoico **1** y 0.29 g (4.30 mmol) de *N*-vinilformamida **2a**.

Después de 8 h de reacción, se extrajo (pH: 3-4) y purificó obteniendo 0.32 g (1.66 mmol, 78 %) de un sólido gris, R_f : 0.4 (1:3 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 208-210 °C; IR (KBr): 3394, 2962, 2653, 2561, 1666, 1604, 1280, 1172 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.17 (3H, d, J = 6.1 Hz, 2- CH_3), 1.41 (1H, q, J = 11.8 Hz, 3- H_{ax}), 2.02-1.93 (1H, m, 3- H_{eq}), 3.59-3.51 (1H, m, 2- H_{ax}), 5.11 (1H, ddd, J = 11.8, 8.9, 6.5 Hz, 4- H_{ax}), 6.48 (1H, d, J = 8.3 Hz, 8- H_{Ar}), 6.57 (1H, s, 1-NH), 7.50-7.52 (1H, m, 7- H_{Ar}), 7.53 (1H, s, 5- H_{Ar}), 8.25 (1H, s, 4-COH), 8.41 (1H, d, J = 8.9 Hz, 4-NH), 12.05 (1H, br. s, 6-COOH); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.5, 36.5, 43.6, 45.9, 161.3, 149.5, 129.8, 128.5, 119.55, 116.6, 112.4, 167.6; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 21.8 y 22.3 min, (dos diastereómeros, r.d. 88:12), m/z (%) = 190 (M^+ - 44, 30), 145 (63), 130 (100), 77 (15); Anal. calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 61.53; H, 6.02; N, 11.96.



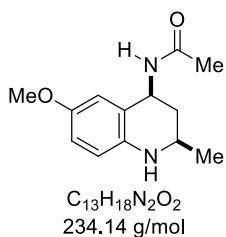
Cis-4-acetamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3g).

En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.22 g (2.45 mmol) anilina **1** y 0.43 g (5.14 mmol) de *N*-vinilacetamida **2b**. Después de 6 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.37 g (1.84 mmol, 75 %) de un sólido blanco, R_f : 0.5 (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 127-130 °C; IR (KBr): 3347, 2962, 1635, 1496, 1311 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.12 (3H, d, J = 6.2 Hz, 2- CH_3), 1.38 (1H, q, J = 11.8 Hz, 3- H_{ax}), 1.88 (3H, s, 4-COCH₃), 1.95-1.89 (1H, m, 3- H_{eq}), 3.44-3.38 (1H, m, 2- H_{ax}), 5.02 (1H, ddd, J = 11.8, 8.9, 6.0 Hz, 4- H_{ax}), 5.66 (1H, s, 1-NH), 6.49-6.44 (2H, m, 7- H_{Ar} , 5- H_{Ar}), 6.92-6.86 (2H, m, 6- H_{Ar} , 8- H_{Ar}), 8.12 (1H, d, J = 8.9 Hz, 4-NH); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 21.9, 22.8, 37.5, 45.2, 46.1, 113.4, 115.5, 121.4, 126.7, 127.4, 145.7, 169.2; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 16.7 min, m/z (%) = 204 (M^+ , 25), 114 (60), 130 (100), 77 (5); Anal. calculado para $C_{12}H_{16}N_2O$: C, 70.56; H, 7.90; N, 13.71.



Cis-4-acetamidil-2-metil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3h).

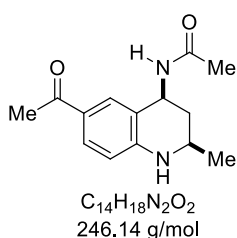
En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.25 g (2.29 mmol) *p*-toluidina **1b** y 0.39 g (4.58 mmol) de *N*-vinilacetamida **2b**. Después de 5 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.40 g (1.83 mmol, 80 %) de un sólido blanco, R_f : 0.6 (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 168-170 °C; IR (KBr): 3402, 3376, 2982 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.17 (3H, d, J = 5.9 Hz, 2- CH_3), 1.37 (1H, dd, J = 23.4, 11.7 Hz, 3- H_{eq}), 2.06 (3H, s, 6- CH_3), 2.20 (3H, s, NCOCH₃), 2.29 – 2.23 (1H, m, 3- H_{ax}), 3.47 (2H, s, NH y 2-H), 5.27 (1H, m, 4-H), 5.74 (1H, d, J = 7.4 Hz, NHCO), 6.42 (1H, d, J = 7.8 Hz, 8-H), 6.83 (1H, d, J = 7.6 Hz, 7-H), 6.90 (1H, s, 5-H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 20.6, 22.3, 23.7, 38.3, 46.3, 46.9, 114.7, 121.7, 127.2, 127.4, 128.9, 143.1, 170.2; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 18.561 min., m/z (%) 218 (M^+ , 20), 158 (60), 144 (100). Anal. calculado para $C_{13}H_{18}N_2O$: C, 71.53; H, 8.31; N, 12.83.



Cis-4-acetamidil-2-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

(3i).

En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.26 g (2.13 mmol) *p*-metoxianilina **1** y 0.38 g (4.48 mmol) de *N*-vinilacetamida **2b**. Después de 8 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.39 g (1.66 mmol, 78 %) de un sólido blanco, *R*_f: 0.3 (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 155-158 °C; IR (KBr): 3378, 3286, 2962, 1727, 1635, 1157 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.10 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, 2-CH₃), 1.36 (1H, q, *J* = 11.7 Hz, 3-H_{ax}), 1.89 (3H, s, 6-COCH₃), 1.96-1.90 (1H, m, 3-H_{eq}), 3.30-3.37 (1H, m, 2-H_{ax}), 3.60 (3H, s, 6-OCH₃), 5.05-4.98 (1H, m, 4-H_{ax}), 5.28 (1H, s, 1-NH), 6.43 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H_{Ar}), 6.51 (1H, s, 5-H_{Ar}), 6.58 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 7-H_{Ar}), 8.15 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 4-NH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 22.0, 22.8, 37.7, 45.4, 46.4, 55.4, 112.4, 113.6, 114.6, 122.7, 140.1, 150.7, 169.3; CG-EM (IE, 70 eV): *t*_R = 20.7 min, *m/z* (%) = 234 (M⁺, 25), 174 (55), 160 (100); Anal. calculado para C₁₃H₁₈N₂O₂: C, 66.64; H, 7.74; N, 11.96.

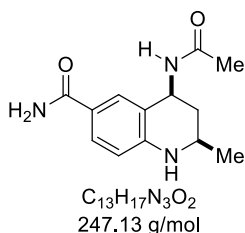


Cis-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

(3j).

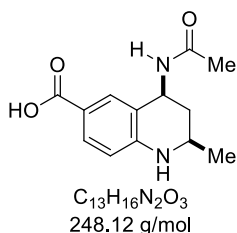
En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.27 g (2.03 mmol) 4-aminoacetofenona **1** y 0.34 g (4.06 mmol) de *N*-vinilacetamida **2b**. Después de 1 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.49 g (2.01 mmol, 99 %) de un sólido beige, *R*_f: 0.5 (acetato de etilo); P.f.: 225-228 °C; IR (KBr): 3363, 3239, 3070, 1635, 1589, 1280 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.17 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, 2-CH₃), 1.38 (1H, q, *J* = 11.5 Hz, 3-H_{ax}), 1.94 (3H, s, 4-COCH₃), 2.02-1.96 (1H, m, 3-H_{eq}), 2.35 (3H, s, 6-COCH₃), 3.55 (1H, dqd, *J* = 11.5, 6.3, 2.6 Hz, 2-H_{ax}), 5.02 (1H, ddd, *J* = 11.5, 8.8, 5.4 Hz, 4-H_{ax}), 6.48 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 8-H_{Ar}), 6.73 (1H, s, 1-NH), 7.52 (1H, s, 5-H_{Ar}), 7.55 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 7-H_{Ar}), 8.18 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 4-NH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21.5, 22.8, 25.8, 36.6, 44.9, 45.9, 112.0,

120.2, 124.4, 127.2, 129.3, 149.9, 169.4, 194.7; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 24.3 min, m/z (%) = 246 (M^+ , 5), 231 (5), 203 (12), 186 (80), 172 (100); Anal. calculado para $C_{14}H_{18}N_2O_2$: C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37.



Cis-4-acetamidil-6-carbamoyl-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3k).

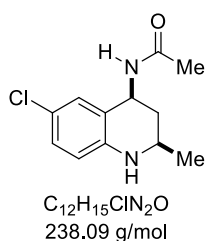
En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.27 g (2.02 mmol) *p*-aminobenzamida **1** y 0.34 g (4.25 mmol) de *N*-vinilacetamida **2b**. Después de 4 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.42 g (1.72 mmol, 85 %) de un sólido blanco, R_f : 0.4 (acetato de etilo); P.f.: 230-234 °C; IR (KBr): 3363, 3286, 2962, 2854, 1635, 1604, 1126 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.15 (3H, d, J = 6.3 Hz, 2-CH₃), 1.36 (1H, q, J = 12.0 Hz, 3-H_{ax}), 1.93 (3H, s, 4-COCH₃), 1.97 (1H, ddd, J = 12.0, 5.5, 2.6 Hz, 3-H_{eq}), 3.49 (1H, dqd, J = 12.0, 6.3, 2.6 Hz, 2-H_{ax}), 5.02 (1H, ddd, J = 12.0, 9.0, 5.5 Hz, 4-H_{ax}), 6.27 (1H, br. s, 1-NH), 6.44 (1H, d, J = 8.4 Hz, 8-H_{Ar}), 6.88 (1H, s, 6-CONH₂), 7.48 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 7-H_{Ar}), 7.51 (1H, s, 5-H_{Ar}), 7.58 (1H, s, 6-CONH₂), 8.16 (1H, d, J = 9.0 Hz, 4-NH); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21.7, 22.9, 37.2, 45.1, 45.9, 112.1, 120.1, 120.6, 126.8, 127.44, 148.3, 168.2, 169.4; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 28.2 min, m/z (%) = 247 (M^+ , 5), 204 (5), 187 (70), 173 (100); Anal. calculado para $C_{13}H_{17}N_3O_2$: C, 63.14; H, 6.93; N, 16.99.



Cis-4-acetamidil-6-carboxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3l).

En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.28 g (2.01 mmol) ácido 4-aminobenzoico **1** y 0.36 g (4.23 mmol) de *N*-vinilacetamida **2b**. Después de 6 horas de reacción, se extrajo (pH = 3) y purificó obteniendo 0.35 g (1.41 mmol, 70 %) de un sólido blanco, R_f : 0.4 (acetato de etilo); P.f.: 259-262 °C; IR (KBr): 3363, 3301, 3270, 2962, 2591, 1666, 1604 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.16 (3H, d, J = 6.3 Hz, 2-CH₃), 1.38 (1H, q, J = 11.8 Hz, 3-H_{ax}), 1.93 (3H, s, 4-

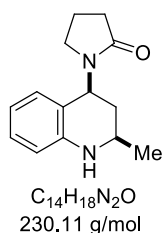
COCH₃), 1.95-1.98 (1H, m, 3-H_{eq}), 3.53 (1H, dqd, $J = 11.8, 6.3, 2.5$ Hz, 2-H_{ax}), 5.01 (1H, dd, $J = 11.8, 9.0$ Hz, 4-H_{ax}), 6.47 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 8-H_{Ar}), 6.54 (1H, s, 1-NH), 7.50-7.52 (1H, m, 7-H_{Ar}), 7.52 (1H, s, 5-H_{Ar}), 8.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 4-NH), 11.9 (1H, br., s, 6-COOH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 21.6, 22.9, 36.8, 44.9, 46.0, 112.3, 116.5, 120.3, 128.5, 129.7, 149.6, 167.7, 169.5; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 17.6$ min, m/z (%) = 204 ($M^{+} - 44$, 5), 161 (5), 144 (60), 130 (100), 77 (10); Anal. calculado para C₁₃H₁₆N₂O₃: C, 62.89; H, 6.50; N, 11.28.



Cis-4-acetamidil-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

(3m).

En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.27 g (2.10 mmol) 4-cloro-anilina **1** y 0.41 g (4.83 mmol) de *N*-vinilacetamida **2b**. Después de 4 horas de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.42 g (1.41 mmol, 84 %) de un sólido blanco, R_f : 0.4 (acetato de etilo); P.f.: 190-192 °C; IR (KBr): 3383, 3290, 1734, 1635, 1496, 1342, 725 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, CH₃), 1.36 (1H, dd, $J = 23.7, 11.5$ Hz, 3-H), 2.03 (3H, s, CH₃), 2.16 (1H, ddd, $J = 12.3, 6.0, 2.3$ Hz, 3H), 3.47 (1H, dqd, $J = 12.5, 6.2, 2.2$ Hz, 2-H), 3.75 (1H, br. s, NH), 5.15 – 5.23 (1H, m, 4-H), 6.00 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, NH), 6.36 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 8-H), 6.90 (1H, dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 7-H), 6.99 – 7.00 (1H, m, 5-H), RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.2, 23.5, 38.0, 46.2, 46.7, 114.4, 117.7, 121.6, 127.0, 128.3, 145.3, 170.3; CG-EM (IE, 70 eV): t_R : 21.09 min; m/z (%): 238 (M^{+}), 164 (100), 177 (51). Anal. calculado para C₁₂H₁₅ClNO₂: C, 60.38; H, 6.33; Cl, 14.85; N, 11.74.

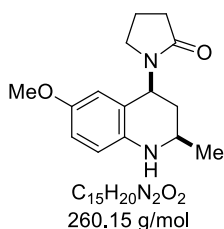


Cis-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

(3n).

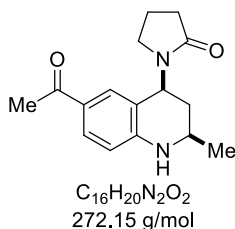
En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.20 mL (2.17 mmol) anilina **1** y 0.49 g (4.34 mmol) de *N*-vinilpirrolidin-2-ona **2c**. Después de 5 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.35 g (1.52 mmol, 70 %) de un sólido blanco, R_f : 0.3 (3:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 95-97 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3317, 3039,

2977, 2946, 2885, 1666, 1604, 1496, 1265, 755 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.15 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 2- CH_3), 1.62 (1H, q, $J = 11.8$ Hz, 3- H_{ax}), 1.75 (1H, ddd, $J = 11.8, 5.7, 2.1$ Hz, 3- H_{eq}), 1.96-1.87 (2H, m, 4'- H_a , 4'- H_b), 2.42-2.26 (2H, m, 3'- H_a , 3'- H_b), 2.95 (1H, dt, $J = 9.4, 6.7$ Hz, 5'- H_a), 3.19 (1H, dt, $J = 9.4, 7.2$ Hz, 5'- H_b), 3.48 (1H, dqd, $J = 11.8, 6.2, 2.1$ Hz, 2- H_{ax}), 5.27 (1H, dd, $J = 11.8, 5.7$ Hz, 4- H_{ax}), 5.72 (1H, s, 1-NH), 6.53-6.44 (2H, m, 6- H_{Ar} , 8-H), 6.62 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, 5-H), 6.91 (1H, td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 7-H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 17.8, 21.8, 30.8, 33.7, 41.6, 46.1, 47.5, 113.9, 115.8, 117.8, 125.8, 127.6, 146.5, 174.7; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 21.1$ min, m/z (%) = 230 (M^+ , 8), 144 (52), 130 (100), 77 (10); Anal. calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C, 73.01; H, 7.88; N, 12.16.



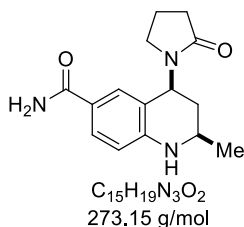
Cis-2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3o).

En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.24 g (1.92 mmol) *p*-metoxianilina **1** y 0.44 g (4.03 mmol) de *N*-vinilpirrolidin-2-ona **2c**. Después de 8 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.42 g (1.61 mmol, 84 %) de un sólido cristalino marrón, R_f : 0.4 (2:1 acetato de etilo/éter de petróleo); Pf.: 110-111 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr): 3332, 2962, 1666, 1280 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.13 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 2- CH_3), 1.60 (1H, q, $J = 11.9$ Hz, 3- H_{ax}), 1.73 (1H, ddd, $J = 11.9, 6.1, 1.8$ Hz, 3- H_{eq}), 1.96-1.88 (2H, m, 4'- H_a , 4'- H_b), 2.43-2.26 (2H, m, 3'- H_a y 3'- H_b), 2.95 (1H, dt, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 5'- H_a), 3.23-3.15 (1H, m, $J = 9.6, 7.4$ Hz, 5'- H_b), 3.42-3.34 (1H, m, 2- H_{ax}), 3.59 (3H, s, 6- OCH_3), 5.27 (1H, dd, $J = 11.9, 6.1$ Hz, 4- H_{ax}), 5.31 (1H, s, 1-NH), 6.22 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, 5-H), 6.47 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 8-H), 6.59 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 7-H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 17.8, 21.9, 30.8, 33.9, 41.7, 46.5, 47.7, 55.3, 111.2, 113.9, 115.3, 119.2, 140.8, 150.9, 174.7; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 23.2$ min, m/z (%) = 260 (M^+ , 45), 175 (20), 174 (60), 160 (100); Anal. calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69.20; H, 7.74; N, 10.76.



Cis-6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroqui-nolina (3p).

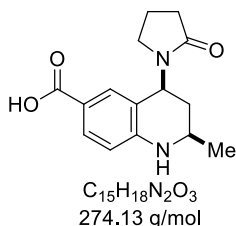
En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.74 g (5.51 mmol) de 4-aminoacetofenona **1** y 1.25 g (11.57 mmol) de *N*-vinilpirrolidin-2-ona **2c**. Después de 4 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 1.24 g (4.57 mmol, 83 %) de un sólido blanco, R_f : 0.4 (4:1 acetato de etilo/éter de petróleo); P.f.: 165-167 °C; IR (KBr): 3332, 2962, 2915, 2885, 1681, 1573 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.19 (3H, d, J = 6.3 Hz, 2- CH_3), 1.63 (1H, q, J = 11.9 Hz, 3- H_{ax}), 1.81 (1H, ddd, J = 11.9, 5.2, 2.3 Hz, 3- H_{eq}), 2.02-1.89 (2H, m, 4'- H_a , 4'- H_b), 2.36 (3H, s, 6-COCH $_3$), 2.41-2.34 (2H, m, 3'- H_a y 3'- H_b), 3.03-2.96 (1H, m, 5'- H_a), 3.26-3.19 (1H, m, 5'- H_b), 3.61 (1H, ddd, J = 11.9, 6.3, 2.3 Hz, 2- H_{ax}), 5.25 (1H, dd, J = 11.9, 5.2 Hz, 4- H_{ax}), 6.53 (1H, d, J = 8.5 Hz, 8-H), 6.77 (1H, s, 1-NH), 7.21 (1H, s, 5-H), 7.57 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 7-H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 18.1, 21.4, 25.9, 30.8, 33.1, 41.7, 45.9, 47.2, 112.6, 116.8, 124.6, 126.3, 129.5, 150.6, 174.8, 194.9; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 26.3 min, m/z (%) = 272 (M^+ , 5), 187 (65), 172 (100); Anal. calculado para $C_{16}H_{20}N_2O_2$: C, 70.56; H, 7.40; N, 10.29.



Cis-6-carbamoyl-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (3q).

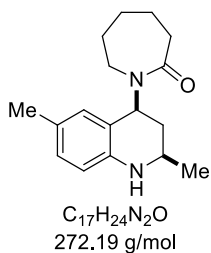
En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.25 g (1.83 mmol) de 4-aminobenzamida **1** y 0.42 g (3.84 mmol) de *N*-vinilpirrolidin-2-ona **2c**. Después de 5 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.38 g (1.39 mmol, 76 %) de un sólido blanco, R_f : 0.3 (acetato de etilo); P.f.: 278-280 °C; IR (KBr): 3347, 3178, 2962, 1666, 1604 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.17 (3H, d, J = 6.2 Hz, 2- CH_3), 1.68-1.55 (1H, m, 3- H_{ax}), 1.99-1.88 (1H, m, 3- H_{eq}), 2.00-1.85 (2H, m, 4'- H_a , 4'- H_b), 2.44-2.27 (2H, m, 3'- H_a , 3'- H_b), 3.06-2.88 (1H, m, 5'- H_a), 3.23-3.11 (1H, m, 5'- H_b), 3.64-3.48 (1H, m, 2- H_{ax}), 5.33-5.15 (1H, m, 4- H_{ax}), 6.30 (1H, s, 6-CONH $_2$), 6.40 (1H, d, J = 8.5 Hz, 8-H), 6.90 (1H, s, 1-NH), 7.23 (1H, s, 6-CONH $_2$), 7.51 (1H,

s, 5-H), 7.63 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 7-H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 17.9, 21.6, 30.9, 33.4, 41.6, 45.9, 47.3, 112.70, 116.7, 120.8, 125.8, 127.8, 148.9, 168.0, 174.8; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 30.6$ min, m/z (%) = 273 (M^+ , 10), 228 (5), 188 (70), 187 (68), 174 (8), 173 (100); Anal. calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 65.91; H, 7.01; N, 15.37.



Cis-6-carboxy-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoli-na (3r).

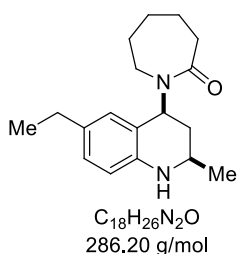
En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.5 g (3.64 mmol) de ácido 4-aminobenzoico **1** y 0.83 g (7.64 mmol) de *N*-vinilpirrolidin-2-ona **2c**. Después de 5 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.72 g (2.62 mmol, 72 %) de un sólido blanco, R_f : 0.3 (4:1, acetato de etilo/metanol); P.f.: 233-235 °C; IR (KBr): 3347, 2962, 2854, 1697, 1635 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.18 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, 2- CH_3), 1.63 (1H, q, $J = 12.0$ Hz, 3- H_{ax}), 1.79 (1H, ddd, $J = 12.0, 4.7, 2.6$ Hz, 3- H_{eq}), 2.00-1.89 (2H, m, 4'- H_a , 4'- H_b), 2.38-2.34 (2H, m, 3'- H_a , 3'- H_b), 2.98 (1H, td, $J = 8.3, 4.5$ Hz, 5'- H_a), 3.26-3.19 (1H, m, 5'- H_b), 3.62-3.54 (1H, m, 2- H_{ax}), 5.25 (1H, dd, $J = 12.0, 4.7$ Hz, 4- H_{ax}), 6.52 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 8- H_{Ar}), 6.59 (1H, s, 1-NH), 7.22 (1H, s, 5- H_{Ar}), 7.51 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 7- H_{Ar}), 12.04 (1H, s, 6-COOH); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 18.04 (-), 21.50, 30.84 (-), 33.14 (-), 41.70 (-), 46.00 (+), 47.23 (+), 112.82 (+), 116.79, 127.53 (+), 129.84 (+), 150.23, 167.56, 174.78. CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 24.9$ min, m/z (%) = 230 ($M^+ - 44$, 30), 201 (10), 159 (5), 145 (70), 130 (100), 103 (8), 77 (12); Anal. calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 65.68; H, 6.61; N, 10.21.



Cis-1-(2,6-dimetill-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)azepan-2-ona (3s).

En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.22 g (1.84 mmol) de *p*-toluidina **1** y 0.51 g (3.68 mmol) de *N*-vinilcaprolactama **2d**. Después de 6 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.37 g (1.36 mmol, 74 %) de un sólido blanco, R_f : 0.4

(2:1, éter de petróleo/acetato de etilo). P.f. 120-122 °C; IR (KBr): 3410, 1657, 1600 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.22 (3H, d, $J = 7.6$, 2- CH_3), 1.30 (3H, s, 6- CH_3), 1.39 (3H, m, 3-Hax y 6'- CH_2), 1.66 (2H, m, 7'- CH_2), 1.70 (1H, dd, $J = 11.9$, 5.8 Hz, 3-Heq), 2.40 (2H, m, 5'- CH_2), 2.59 (2H, m, 4'- CH_2), 3.10 (2H, dd, $J = 14.6$, 9.2 Hz, 3'- CH_2), 3.36 (1H, m, 2-H), 5.40 (1H, s, NH), 5.73 (1H, dd, $J = 11.9$, 6.2 Hz, 4-H), 6.49 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 8-H), 6.89 (1H, s, 5-H), 7.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 7-H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 19.3, 22.0, 28.5, 29.4, 29.5, 34.9, 36.9, 37.4, 43.9, 46.7, 50.7, 58.1, 112.7, 114.4, 119.1, 144.1, 174.9; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 23.257$ min., m/z (%) 272 (M^+ , 5), 158 (70), 144 (100); Anal. calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$: C, 74.96; H, 8.88; N, 10.28.



Cis-1-(6-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)azepan-2-ona (3t).

En un balón fondo redondo de 100 mL se mezclaron 50 mL de SDS (12 mM, pH = 1), 0.21 g (1.75 mmol) de *p*-etilanolina **1** y 0.48 g (3.5 mmol) de *N*-vinilcaprolactama **2d**. Después de 6.5 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.34 g (1.19 mmol, 68 %) de un sólido blanco, R_f : 0.4 (2:1, éter de petróleo/acetato de etilo). P.f. 125-127 °C; IR (KBr): 3410, 1657, 1600 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.05 (3H, d, $J = 7.5$ Hz, 6- $\text{CH}_{3\text{Et}}$), 1.12 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 2- CH_3), 1.37 (3H, m, 3-Hax y 6'- CH_2), 1.70 (2H, m, 7'- CH_2), 1.78 (1H, dd, $J = 11.9$, 5.8 Hz, 3-Heq), 2.41-2.34 (2H, dd, $J = 16.9$, 7.7 Hz, $\text{CH}_{2\text{Et}}$) 2.43 (2H, m, 5'- CH_2), 2.87 (2H, m, 4'- CH_2), 3.08 (2H, dd, $J = 15.6$, 9.4 Hz, 3'- CH_2), 3.36 (1H, m, 2-H), 5.40 (1H, s, NH), 5.73 (1H, dd, $J = 11.9$, 6.2 Hz, 4-H), 6.43 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 8-H), 6.52 (1H, s, 5-H), 6.74 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 7-H), RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 16.0, 22.4, 28.0, 29.6, 30.1, 35.2, 37.7, 47.3, 51.3, 77.4, 85.8, 86.9, 99.7, 111.5, 114.8, 120.2, 176.6, 186.8; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 23.884$ min., m/z 286 (M^+ , 10), 172 (70), 158 (100); Anal. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: C, 75.48; H, 9.15; N, 9.78.

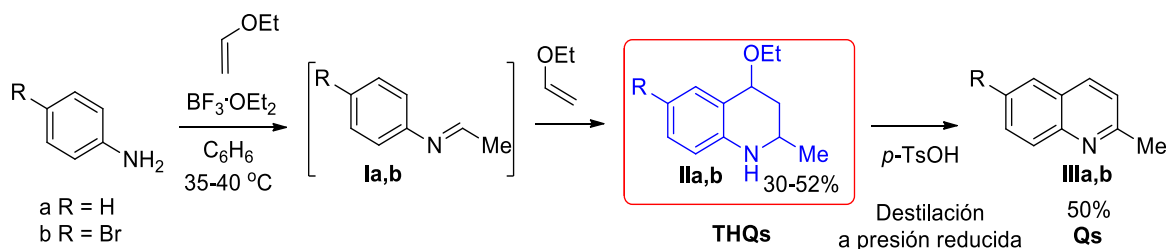
3. Resultados y discusión

3.1. Síntesis de nuevas 2-metil-THQs, empleando como alquenos activados enamidas cíclicas o acíclicas vía reacción imino DA tipo ABB'

Esta sección presenta el desarrollo original de la síntesis de nuevos modelos 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos, moléculas de interés como bloques de construcción hacia la síntesis de estructuras más complejas. Los materiales de partida seleccionados, hicieron parte de una amplia batería de compuestos presentes en el laboratorio de química orgánica y biomolecular, incluyendo grupos funcionales activos química y biológicamente como NH, CONH₂, COOH, OCH₃, entre otros.

La nueva serie obtenida consta de un total de 20 compuestos, los cuales fueron completamente caracterizados por técnicas instrumentales, acorde a los estándares de la química orgánica. El estudio de las condiciones de reacción llevó a la optimización de los parámetros empleados en la metodología y a la evaluación de su alcance.

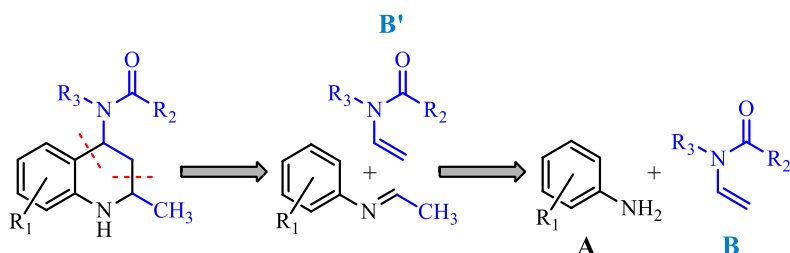
Una de las reacciones de cicloadición [4+2] empleada por Povarov, demuestra la versatilidad de las anilinas en el proceso de cicloadición, cuando estas al reaccionar con vinil éteres permiten la formación de THQs y posterior oxidación en las Qs⁶² (Esquema 14).



Esquema 14. Ruta empleada por Povarov y Mikhailov para la obtención de quinaldinas.

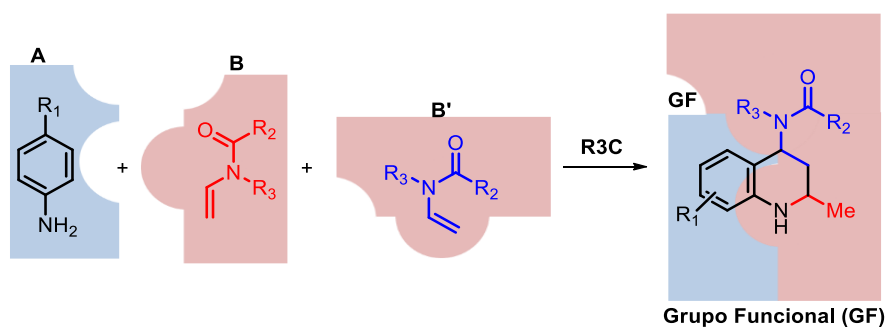
Este modelo de reacción ha sido utilizado, manteniendo una estrecha relación entre los precursores empleados originalmente y *N*-vinil amidas reactivas. Por tanto, estas últimas han servido como dienófilos estrella para la formación de 2-metil-THQs. Las

ventajas de esta reacción convergen en la facilidad para obtener *N*-heterocilcos vía una reacción tipo dominó, a la cual es posible ajustar diferentes parámetros de reacción hacia el uso de los principios de la química verde y la inclusión de diferentes precursores direccionando la síntesis enfocada a la diversidad estructural. Por tanto, en la estrategia utilizada para la síntesis de nuevos modelos tetrahydroquinolínicos se implementaron *N*-vinil amidas como dienófilos.



Esquema 15. Estrategia sintética para acceder a las nuevas 4-amidil-2-metil-THQs.

Esta ruta es clasificada como una reacción multicomponente tipo ABB'. En estas reacciones se introduce en el producto final una molécula del compuesto **A** y dos moléculas del compuesto **B** de un modo quimio-diferenciado, es decir que el compuesto **B** es enlazado de dos distintas maneras, **B** y **B'** (Esquema 16). De este modo, se incorpora diversidad estructural y complejidad solamente mezclando dos compuestos simples, asegurando que cada función incorporada en el producto final es químicamente diferente.²¹



Esquema 16. Clasificación ABB' para un tipo de reacción de Povarov.

Según la propuesta inicial de Povarov, esta reacción es promovida por la acción de ácidos de Lewis y su clasificación entre las reacciones dominó permite observar dos

momentos claves para describir su cinética y su perfil energético. En el primer paso se observa la reacción de sustitución (adición/eliminación) para la obtención de la *N*-metilaldimina y en la segunda instancia, la aldimina preformada sirve como aza-dieno para la reacción con una segunda molécula de *N*-vinil amida, que actúa como dienófilo. Según el efecto del ácido de Lewis (AL) o de Brønsted (AB), este puede ser ejercido desde la primera etapa hasta la segunda. Por tanto, inicialmente se llevó a cabo el estudio de las condiciones de reacción, evaluando diferentes AL y AB, solventes y temperaturas. Esta primera etapa fue dirigida hacia el empleo de parámetros ambientalmente amigables.

3.1.1. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de las nuevas 4-amidil-2-metil-THQs. Influencia del tipo de catalizador y medio de reacción

A pesar de todos los estudios realizados empleando la reacción imino DA tipo ABB', no se ha encontrado un conjunto de condiciones eficiente y ambientalmente amigables que permitan la producción de 2-metil-THQs. Por tanto, aún se mantiene el uso de catalizadores costosos, consumos energéticos elevados (temperaturas entre 50 - 200 °C) y medios de reacción tóxicos, como los solventes orgánicos convencionales.²³⁻²⁶

En este sentido y siendo consistente con el uso de AL y AB propuesto para promover la reacción, se realizó un estudio de diferentes ácidos, solventes, medios de reacción y temperatura con miras a optimizar los parámetros de reacción, priorizando en el uso de los principios de la química verde (Tabla 3).²⁸

En la reacción modelo de la síntesis de las THQs **3** se usó la *p*-aminoacetofenona **1** y la *N*-vinil acetamida (NVA, **2b**) como precursores. De igual forma y debido al beneficio en términos económicos, de manipulación y de bioseguridad ofrecidos por el uso de AB, estos fueron escogidos para realizar la optimización. Basados en la literatura donde utilizaron el ácido nitroftálico (ANF)²⁴ como aditivo para promover

la síntesis de 2-Me-THQs, se estableció la hipótesis de una potencial actividad catalítica por parte del ácido ftálico (AF).

Debido a los altos costos que presenta en el mercado el ANF (100 veces más que el AF), este no fue usado. Teniendo esto en cuenta, se empleó el AF usando como solvente metanol (MeOH) a 50 °C con un rendimiento del 52 % (Tabla 3, entrada 1). Sin embargo, para el AF fue necesario usar una relación equimolar con la anilina de partida para aumentar la obtención de **3a**, hasta un 62 % (Tabla 3, entrada 2). Por otro lado, se emplearon algunos agentes oxidantes como el CAN (siglas en inglés), $[(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$, nitrato cérico amónico (IV) y el ácido fosfomolibdico (PMA, siglas en inglés), tanto libre como anclado a SiO_2 . Este último proporcionó uno de los mejores resultados, alcanzando rendimientos superiores al 90 % (Tabla 3, entrada 5) con una carga de catalizador del 10 %. A pesar de ser un excelente porcentaje en la obtención de la THQ, 10 % de catalizador es un valor alto para un ácido con una masa molar de 1825.25 g/mol.

Por tanto, continuando con la búsqueda de los mejores parámetros de reacción, se utilizaron derivados ácidos de polietilenglicol-6000 ($\text{PEG}_{6000}\text{-SO}_3\text{H}$) sin mayores cambios en comparación con los resultados anteriores, solo un 60 % alcanzado para este medio, a temperaturas de 60 °C (Tabla 3, entrada 9).

Tabla 3. Optimización de los parámetros de reacción para la síntesis de 4-acetamidil-6-acetil-2-metil-THQ.

Entrada	Solvente/Medio	Cat. (mol %)	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rto. (%)
1	MeOH	AF (50)	50	8	52
2	MeOH	AF (100)	50	8	62
3	MeCN	CAN (10)	t.a	0.5	92

4	MeCN	PMA (5)	t.a	4	60
5	MeCN	PMA (10)	t.a	0.5	92
6	MeCN	PMA/SiO ₂ ^a	50	2	50
7	MeCN	PMA/SiO ₂ ^a (reciclado)	50	2	30
8	PEG-SO ₃ H	---	t.a	2	nulo
9	PEG-SO ₃ H	---	60	3	48
10	SDS/H ₂ O, pH = 7	---	t.a	2	nulo
11	SDS/H ⁺ /H ₂ O, pH = 1	---	t.a	2	76
12	SDS/H ⁺ /H ₂ O, pH = 1	PMA (10)	t.a	0.5	63
13	SDS/H ⁺ /H ₂ O, pH = 1	CAN (10)	t.a	4	51
14	CTAB/H ₂ O, pH = 7	---	t.a	6	nulo
15	CTAB/H ⁺ /H ₂ O, pH = 1	---	t.a	6	95 ^b
16	TPDSA	---	t.a	2	nulo
17	TPDSA	---	60	3	nulo

^a Carga de catalizador 50 % w/w con respecto 1.

^b Monitoreado por CG-EM y obtenido bajo una CMC (1 mM).

El PEG₆₀₀₀-SO₃H ha sido especialmente usado en la síntesis mediadas por medio ácido, como es el caso de la reacción de Biginelli,⁴⁹ Beckman,⁵⁰ síntesis de diacetatos,⁵¹ entre otras. El interés particular sobre estos medios de reacción se debe a su características anfifílicas y a la inocuidad que presenta ante el organismo y el medio ambiente.

Finalmente, teniendo en cuenta que el agua es un medio ideal para llevar a cabo las reacciones debido a sus bondades globales, se planteó el uso de medios acuosos para promover la reacción. Sin embargo, el agua presenta algunas desventajas debido a la dificultad para solubilizar moléculas orgánicas y la intolerancia de algunos catalizadores. Por tanto, basados en los reportes de medios de reacción biodegradables, se planteó el uso de medios surfactantes para inducir la obtención de los productos finales. En este caso se usaron tres tipos de

surfactantes, el dodecil sulfato de sodio (SDS) (Tabla 3, entradas 11, 12, 13), el bromuro de cetil trimetilamonio (CTAB) (Tabla 3, entrada 14 y 15) y el ácido *p*-toluen dodecil sulfónico (TPDSA) (Tabla 3, entradas 16 y 17). Los resultados obtenidos para el SDS y CTAB, direccionaron el camino hacia un estudio particular sobre estos medios de reacción. En el caso del CTAB fue descartado debido a que este presenta riesgo para los organismos acuáticos.

Cabe notar que después de llevar a cabo el aislamiento a través de métodos de purificación, se observó, en todos los ensayos realizados, solo uno de los posibles diastereoisómeros, *cis/trans*, referentes a las posiciones C-2 y C-4 de la THQ **3a**.

Los surfactantes pueden actuar como nanoreactores que promueven las reacciones orgánicas. En este caso, fue necesario analizar la posible formación de micelas, estudiando la concentración de SDS en agua y el comportamiento de estas a diferentes valores de pH.

En busca de los micro-arreglos micelares

El comportamiento de una solución constituida por detergentes depende de la concentración a la cual éstos se encuentren y de sus características estructurales. Para el SDS específicamente, este logra producir la formación de micelas a concentraciones que varían de 8.0-9.4 mM.^{52,53} El aumento de la concentración del surfactante permite su estabilidad, debido a la presencia de agua en su entorno, por tanto se lleva a cabo el proceso de micelación (Figura 7).

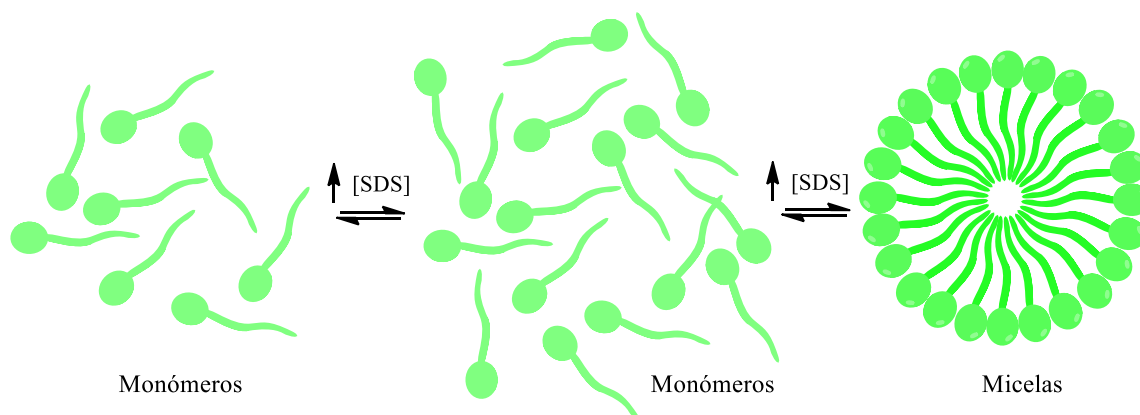


Figura 7. Proceso de micelación.

Cuando esto ocurre, las propiedades del medio cambian drásticamente, definiéndose este punto como la concentración crítica micelar (CMC). A valores iguales o mayores de esta concentración, cualquier surfactante está en capacidad de formar agregados micelares.⁵⁴ De igual forma, este punto se define como el momento de máximo cambio de una propiedad física en respuesta a un aumento de la concentración. El tamaño de la micela obtenida puede ser afectado también por la concentración y por el tamaño de la cadena del surfactante.⁵⁵

Teniendo presente la importancia de la concentración del surfactante en la reacción, ésta fue empleada como variable hacia la optimización de los resultados preliminares con el detergente. Por tanto, la reacción modelo fue evaluada a tres diferentes concentraciones, una de mayor valor y otra de menor valor a la CMC reportada (Tabla 4).

Tabla 4. Efecto del pH y la concentración de SDS en la síntesis de la THQ **3a**.

Entrada	Concentración (mM)	pH	Rto. (%) ^a
1	5.0	1.0	56
2	8.2, CMC	1.0	96
3	12.0	1.0	99
4	12.0	2.5	99
5	12.0	3.5	58
6	12.0	4.5	15
7	12.0	7.0	nulo

^a monitoreado por CG-EM.

Así como la cantidad de moléculas de surfactante ejerce un control sobre la formación de micelas y su tamaño, el pH del medio define las características

electrónicas de su región polar. Por tanto, teniendo en cuenta que la acidez del medio favorece la reacción imino DA de demanda inversa, a pH bajos, altas concentraciones de H^+ , los rendimientos fueron superiores. Esto contrasta con los resultados obtenidos para a reacción de demanda normal entre el ciclopentadieno (Cp) y diferentes acrilatos donde las variaciones hechas hacia pH alto no representan cambios significativos en la obtención del aducto.⁵⁶

De este modo, las condiciones de reacción que mejores rendimientos arrojaron, implican una concentración de SDS de 12.0 mM, asegurando la formación de micelas, de un tamaño suficiente que favorece la reacción a un pH = 1.0 (entrada 3).

Los resultados obtenidos para la optimización de la reacción pueden ser también fundamentados en la estabilidad de la micela. Ésta se encuentra gobernada por tanto por la CMC como por el número de agregación micelar. Este parámetro indica el número de monómeros o cadenas de SDS necesarias para generar los nanoreactores, en el caso del SDS tiene un valor de 62.⁵⁷

Una de las herramientas usadas recientemente para detectar la formación de micelas es la microscopia convencional. Esta técnica fue propuesta por el análisis de estereato de sodio como medio catalítico, en una reacción multicomponente hacia la síntesis de spiro-oxoindoles.⁵⁸ Para la presente investigación se llevó a cabo el estudio del medio de reacción, empleando un microscopio de luz (Figura 8).

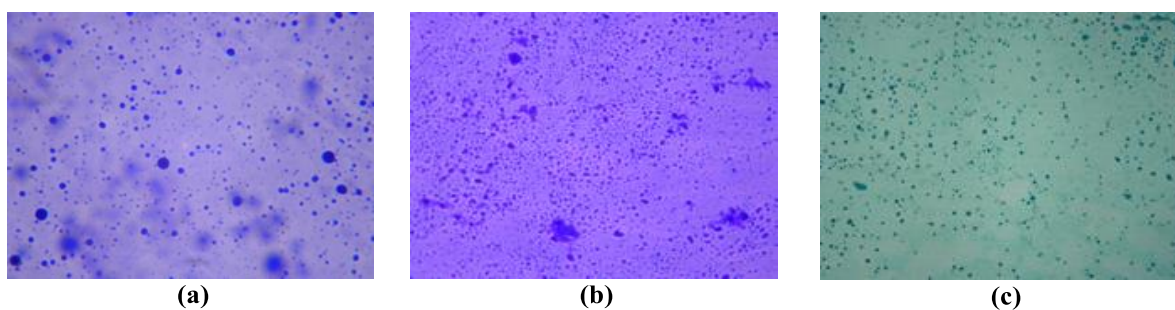
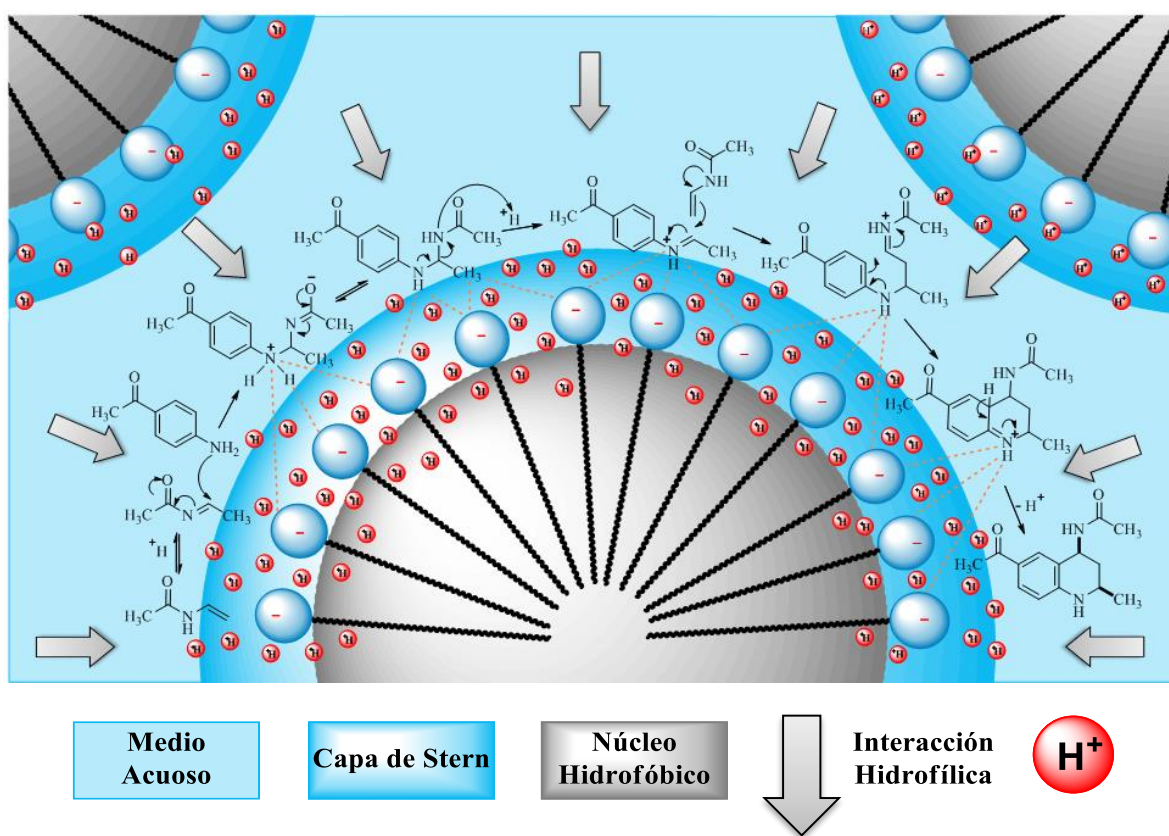


Figura 8. Micrografía óptica del medio de reacción en presencia de SDS (12 mM, pH = 1.0).

De acuerdo a lo observado en el microscopio y empleando dos medios de tinción diferentes como el cristal violeta (**a** y **b**) y el verde de malaquita (**c**), se percibe la

formación de gran variedad de vesículas como una dispersión coloidal. Esto es debido a la formación de micro-agregados de SDS, donde posiblemente pueden estar situados en mayor proporción los precursores de la reacción. De igual forma, un ensayo realizado para el blanco, sin SDS, con cristal violeta permitió constatar la ausencia de dichas vesículas.

Por tanto, se logró confirmar visualmente, según estudios previos, la presencia de micro-arreglos micelares, los cuales son considerados necesarios para llevar a cabo la catálisis de la reacción de cicloadición. Debido a la característica aniónica del SDS se puede plantear una interacción entre la superficie de Stern, nombre dado a la región exterior de la micela, y los precursores. De este modo, se puede plantear el siguiente mecanismo de reacción asociado a esta interacción (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo propuesto para la síntesis de 4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina bajo catálisis micelar.

Diferentes propuestas se han hecho para contribuir al entendimiento del comportamiento mecanístico de la reacción imino DA tipo **ABB'**. En nuestro caso, la propuesta muestra la intervención de las micelas en la catálisis asociada a las interacciones electroestáticas entre la cabeza polar y los intermediarios de reacción. En primera instancia, para la activación de la *N*-vinil-amida, el contra-anión, H^+ , empieza a hacer parte del mecanismo promoviendo la formación del ion iminio, y por tanto, la electrodeficiencia del carbono- α al nitrógeno (Esquema 17). El ataque nucleofílico de la anilina precedido por el reordenamiento de electrones permite su adición al C- α . Enseguida se lleva a cabo la eliminación de la acetamida para obtener finalmente metil-aldimina. Por último, una segunda molécula de NVA actúa como dienófilo llevando a cabo la cicloadición [4+2] en dos pasos, teniendo como fuerza motriz la aromatización del sistema. Debido a la variedad de grupos electrónicos sobre los que transcurre el mecanismo, su explicación por pasos a través de la formación de un intermediario zwitterion podría ser más razonable. De igual forma, dentro del mecanismo se propone la intervención de interacciones hidrofóbicas que favorecen el acercamiento entre los precursores.⁴⁶ Por otro lado, para esta reacción no se descarta la posibilidad de que la reacción ocurra con vía un mecanismo pericíclico [4+2].

Con las condiciones de reacción en nuestras manos, llevamos a cabo el análisis del alcance de esta metodología, usando diferentes anilinas hacia la síntesis de los nuevos modelos 2-metil-THQs.

3.1.2. Obtención y caracterización estructural de las nuevas 4-amidil-2-metil-THQs C-6 sustituidas 3a-t empleando SDS en solución acuosa, 12 mM a pH = 1.0

En la nueva serie de THQs se incluyeron inicialmente grupos funcionales pequeños como el metilo, metoxilo, etilo y posteriormente algunos grupos de interés como los son los grupos ácidos, acetilo y carbamoilo (Tabla 5), con miras a evaluar el comportamiento y la solubilidad de los precursores en el medio acuoso de SDS. De

igual forma, estas funciones han sido incluidas en moléculas que han mostrado actividad biológica *in vitro*.

Tabla 5. Alcance en la síntesis de 2-metil-THQs vía catálisis micelar.

3a-t	R₁	R₂	R₃	Estado Físico-color	P.f.	R_f^a	Tiempo (h)	Rto. (%)
3a	H	H	H	Sol. Blanco	158-160	0.6	5	70
3b	CH ₃ CH ₂	H	H	Sol. Blanco	145-146	0.5	4	74
3c	OCH ₃	H	H	Sol. Lila	151-153	0.45	8	75
3d	COCH ₃	H	H	Sol. Beige	235-237	0.4	3	82
3e	CONH ₂	H	H	Sol. Blanco	278-280	0.45	6	88
3f	COOH	H	H	Sol. Blanco	208-210	0.4	8	78
3g	H	H	CH ₃	Sol. Blanco	127-130	0.5	6	75
3h	CH ₃	H	CH ₃	Sol. Blanco	91-92	0.6	5	80
3i	OCH ₃	H	CH ₃	Sol. Lila	155-158	0.3	8	78
3j	COCH ₃	H	CH ₃	Sol. Blanco	225-228	0.5	1	99
3k	CONH ₂	H	CH ₃	Sol. Beige	230-234	0.4	4	85
3l	COOH	H	CH ₃	Sol. Blanco	259-262	0.4	6	70
3m	Cl	H	CH ₃	Sol. Blanco	190-192	0.4	4	84
3n	H	-(CH ₂) ₂ -		Sol. Blanco	95-97	0.3	5	70
3o	OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -		Sol. Lila	110-111	0.4	8	84
3p	COCH ₃	-(CH ₂) ₂ -		Sol. Blanco	165-167	0.4	4	83
3q	CONH ₂	-(CH ₂) ₂ -		Sol. Blanco	278-280	0.3	5	76
3r	COOH	-(CH ₂) ₂ -		Sol. Blanco	233-237	0.3	5	72
3s	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -		Sol. Blanco	120-122	0.4	6	74
3t	CH ₃ CH ₂	-(CH ₂) ₅ -		Sol. Blanco	125-127	0.4	6.5	68

^a El sistema de solventes usado para la mayoría de compuestos fue 1:1 (acetato de etilo:éter de petróleo)

El análisis por espectroscopia IR permitió en primera instancia corroborar rasgos estructurales del núcleo THQ incluyendo el NH heterocíclico. La inspección de las señales en los espectros IR exhiben una banda sencilla en la región de absorción propia del grupo amino secundario en 3394-3286 cm^{-1} , que corresponden a la vibración de tensión (Vib. T.) del enlace N-H. La aparición de la banda fuerte y aguda, característica de la vibración de tensión del grupo carbonilo del sustituyente amida (N-C=O) en 1666-1635 cm^{-1} para todos los miembros de la quimioteca, constituye una evidencia de la cicloadición ocurrida en la formación del núcleo THQ. Para los compuestos **3f**, **3p**, **3r** fue posible diferenciar la señal generada por el grupo C=O en C-6 en 1697, 1682 y 1697 cm^{-1} , respectivamente; mientras que para el resto (**3d**, **3c**, **3j**, **3k**, **3l**, **3f**) esta señal está solapada por el C=O amídico. Todos los compuestos mostraron también bandas tensión en la región de 2962-2850 cm^{-1} propias de los enlaces C-H_{Ar}, -CH₃ y -CH₂. Asimismo, está presente la banda originada por la vibración de flexión (Vib. F.) del enlace N-H en 1605-1580 cm^{-1} .⁵⁹ En la Figura 9 se ilustra la asignación de las bandas de absorción en el espectro IR del compuesto **3a**.

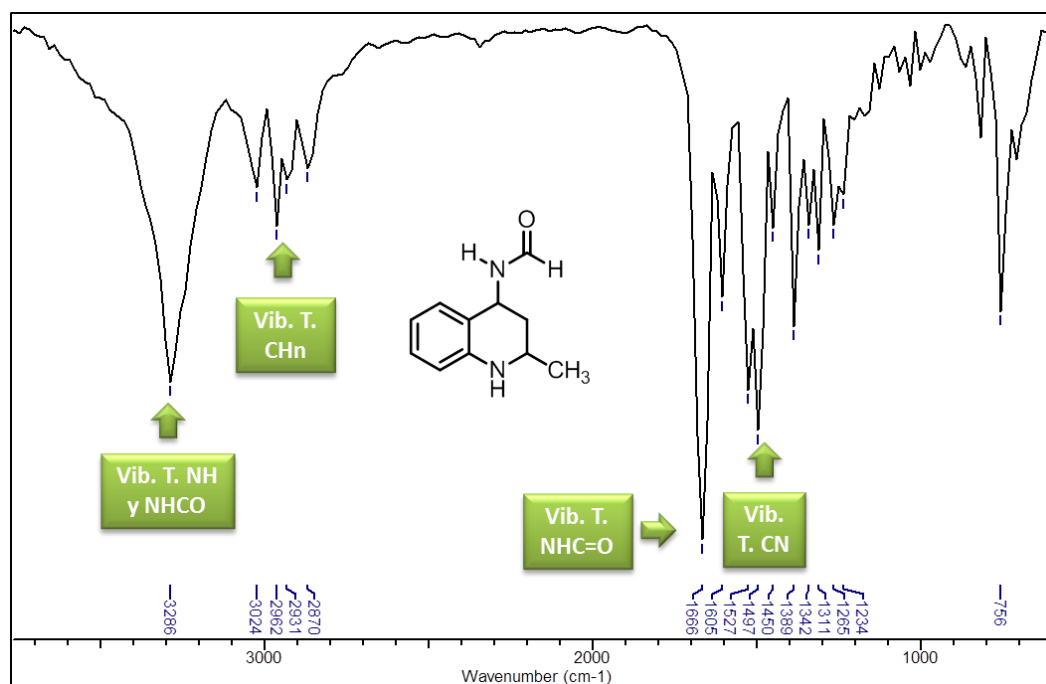


Figura 9. Espectro IR de la *cis*-4-acetamidil-2-metil-THQ **3a**.

Continuando con la identificación de los compuestos obtenidos, se empleó la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas CG-EM, utilizando el método de ionización por impacto de electrones (IE) y un detector selectivo de masas (MSD). La información proporcionada por CG-EM permitió avanzar en el proceso de identificación de las nuevas moléculas sintetizadas. Los perfiles cromatográficos (TIC, total ion current) permitieron corroborar la pureza de los compuestos al exhibir solo una señal; para los compuestos cuyo sustituyente en la posición C-6 es un carboxilo (-COOH, **3f**, **3l** y **3r**) se observó un leve aumento en la línea base, el cual está asociado a la descarboxilación, degradación térmica que posiblemente se dé por las condiciones en las cuales transcurre el proceso cromatográfico (temperatura del puerto de inyección/programación de temperatura en la columna) previa al proceso de ionización. Este hecho ocurre en la mayoría de compuestos altamente polares, ya sean alifáticos o aromáticos que contienen esta función química.⁶⁰ De este modo el ion molecular M^{+} resultante tras la degradación térmica corresponde a la masa nominal del compuesto menos 44 unidades [M^{+} -44]. Salvo los anteriores casos, fue posible corroborar la formación de los productos al analizar los espectros de masas y sus respectivos patrones de fragmentación. Allí fue posible reconocer en primera instancia los picos de los iones moleculares correspondientes a la masa nominal de sus fórmulas moleculares condensadas (Tabla 6).

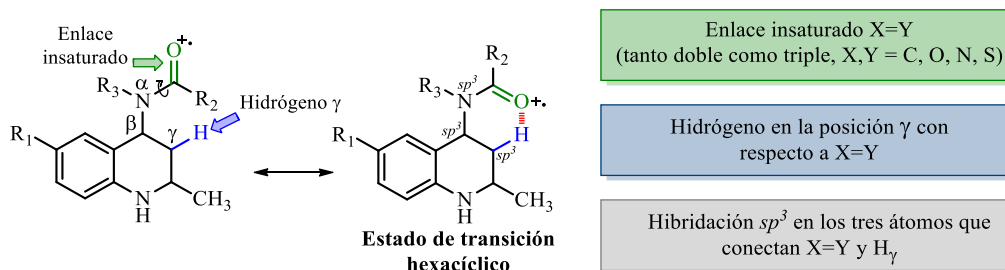
Tabla 6. Propiedades cromatográficas y espectroscópicas de las nuevas THQs **3a-3t**.

Comp.	Fórmula molecular	P.M. (g/mol)	t_R (min)	EM [M^{+}] (m/z)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})				
					N-H Vib. T.	C=O	C-H _{Ar}	N-H Vib. F.	C-N Vib. T.
3a	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O	190.2	16.7	190	3286	1666	3024 2962	1605	1450
3b	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O	218.4	23.8	218	3286	1659	3030	1600	1450
3c	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂	220.1	20.4	220	3286	1666	3024 2993	1620	1450
3d	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	232.3	24.3	232	3384	1651	3039	1589	1435
3e	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂	233.3	31.7	233	3394	1666	3055 2962	1589	1435

3f	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃	234.2	21.8/ 22.3*	190 [†]	3363	1635	3070 2978	1605	1435
3g	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O	204.3	16.7	204	3348	1635	3070 2962	-	1450
3h	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O	218.4	18.6	218	3402	1666	3024	1590	1450
3i	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂	234.3	20.7	234	3379	1635	2962	-	1435
3j	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	246.3	24.3	246	3348	1651	3070 2962	1589	1435
3k	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	247.3	28.2	247	3363	1635	2062	1605	1435
3l	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃	248.3	17.6	204 [†]	3363	1666	3070 2962	1605	1435
3m	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₂ O	238.1	21.1	238	3332	1666	3070	1635	1496
3n	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	230.3	21.1	230	3317	1666	3039 2978	1605	1450
3o	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	260.3	22.8/ 23.2*	260	3332	1666	2962 2935	-	1435
3p	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	272.3	26.3	272	3332	1652	2962	1605	1435
3q	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂	273.3	30.6	273	3348	1666	2962	1605	1435
3r	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	274.3	24.5/ 24.9*	230 [†]	3348	1635	2962	1605	1435
3s	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O	272.2	23.2	272	3410	1657	3059 2990	1605	1435
3t	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O	286.2	23.8	286	3339	1657	3059 2978	1605	1435

*Mezcla de diastereoisómeros con diferente t_R. [†] Relación *m/z* tras descarboxilación [M-44]⁺.

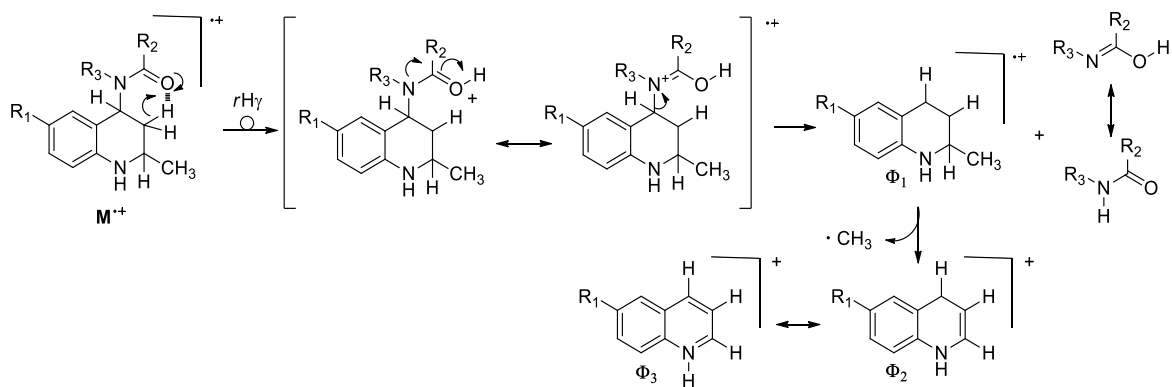
Dado el alto grado de similitud estructural, los patrones de fragmentación siguen un esquema característico, el cual comprende la posible eliminación del sustituyente en la posición C-4 por medio de una reacción de transposición de *McLafferty* a través de un estado de transición hexacíclico (Esquema 18). Estos sistemas moleculares contienen todos los elementos estructurales que se consideran como requisitos básicos para que este reordenamiento ocurra.⁶¹



Esquema 18. Estado de transición hexacíclico, transposición de McLafferty.

En todos los espectros de masas fue posible observar los productos de reordenamiento de McLafferty, tal que para los compuestos con la función formamidil (-NHCOH), acetamidil (-NHCOCH₃) y 2-oxopirrolidin-1-il (-N(CH₂)₃CO), presentan la pérdida de 45, 59 y 85 unidades, respectivamente. Estos valores corresponden a la salida de una molécula de formamida, acetamida, 2-oxopirrolidona y azepinona, tras la escisión β sobre el catión-radical iminio⁶² (Esquema 18). Parte de la fuerza motriz de este reordenamiento (rH) es proporcionada por la formación de un enlace O-H fuerte lo que hace que el intermediario hexacíclico sea más estable que el catión radical original.⁶² Del mismo modo, la estabilización según el modelo de resonancia permite que sea el catión fragmento Φ_1 el que retenga la carga y sea eliminada una molécula estable. La anterior afirmación, existencia del catión-radical iminio y retención de la carga por parte de Φ_1 , es reforzada por los estudios realizados acerca de la naturaleza del mecanismo por el cual transcurre el reordenamiento de *McLafferty* (proceso *concertado* o paso a paso, *step-wise*).⁶³ En estos se reporta el uso de marcaje isotópico para reemplazar el hidrogeno- γ por deuterio en diversas cetonas alifáticas, demostrando que debe existir al menos una estructura iónica intermediaria en el mecanismo (análoga al catión radical en mención). Estas especies son denominadas iones *distónicos* (separados) ya que tanto el sitio radical como el iónico se encuentran ubicados en átomos diferentes.⁶⁴

El ion pico de base IPB en todos los casos sería generado por la pérdida de 15 unidades a partir del catión-radical Φ_1 . Esta fragmentación está asociada a la pérdida del radical metilo ($\cdot\text{CH}_3$) en la posición C-2, generando el catión fragmento Φ_2 , a través de los modelos de resonancia lo que podría explicar la respectiva abundancia de este catión heteroaromático estable (catión quinolinio). En todos los casos se registran los picos relacionados a la fragmentación característica de estructuras aromáticas, observando la presencia de iones como 91, 77, 51 m/z .



Esquema 19. Ruta de fragmentación que muestra la transposición de McLafferty propuesta para los compuestos **3a-3t**.

En las Figuras 10 y 11 se ilustra como ejemplo seleccionado el perfil cromatográfico y espectro de masas del compuesto **3j**, respectivamente.

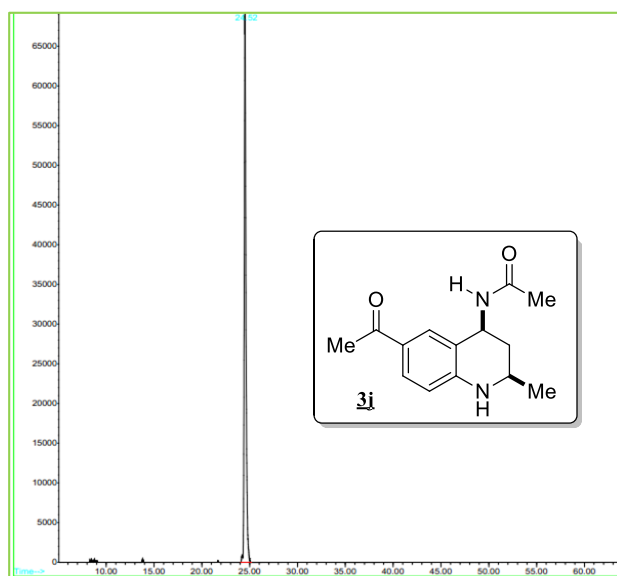


Figura 10. TIC de la *cis*-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-THQ **3j**.

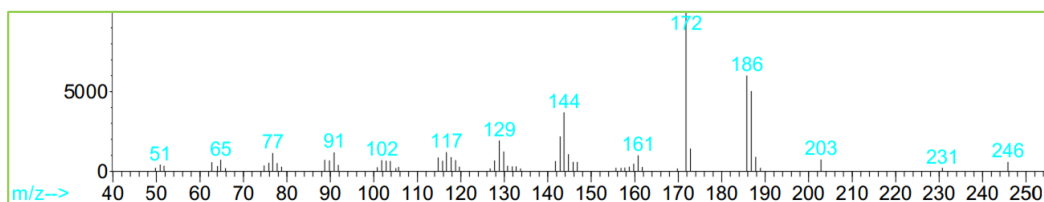
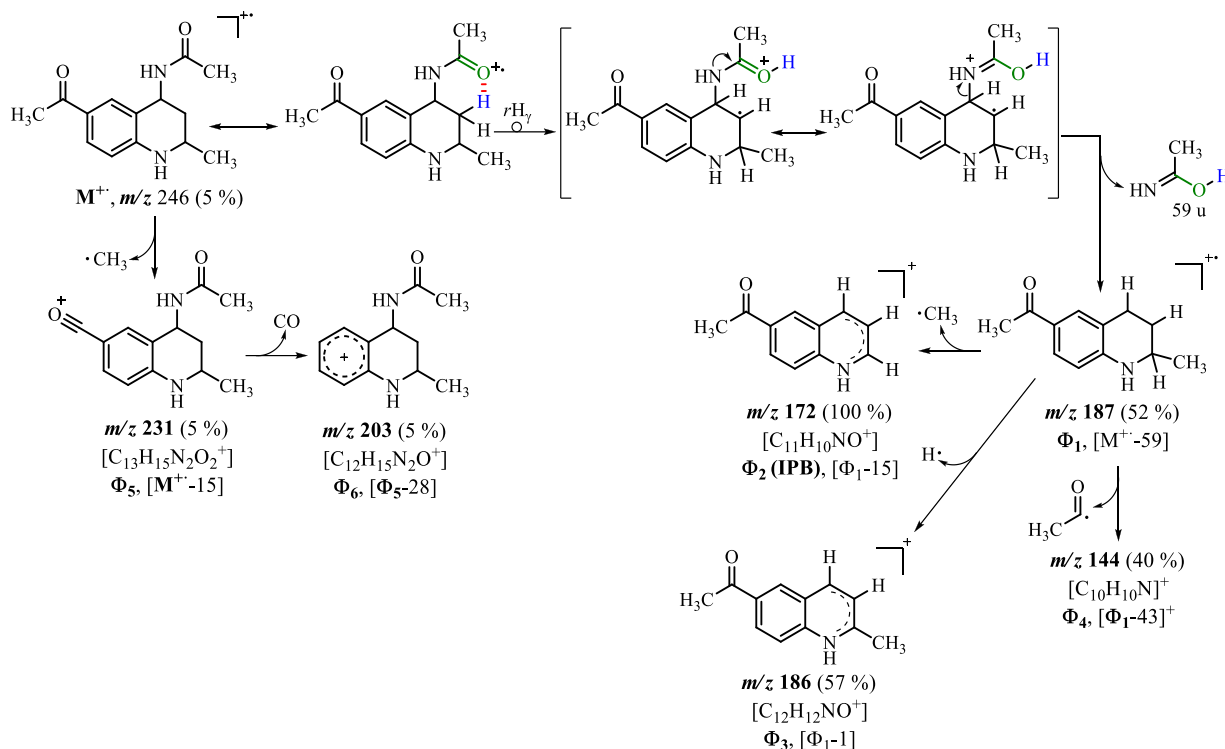


Figura 11. Espectro de masas de la *cis*-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-THQs **3j**.

El Esquema 20 ilustra la posible ruta de fragmentación propuesta para **3i**; observando el mecanismo de liberación del grupo acetamida.



Esquema 20. Ruta de fragmentación propuesta del catión-radical de la *cis*-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-THQ **3i**, generado bajo IE.

Finalmente, la estructura de las THQs **3a-t** fue confirmada mediante resonancia magnética nuclear (RMN- 1H , RMN- ^{13}C , DEP-135) y en la mayoría de los casos experimentos bidimensionales de correlación homonuclear (1H - 1H COSY), y heteronuclear (HSQC y HMBC). El análisis realizado permitió correlacionar cada uno de los protones con su ambiente químico. De esta manera se adjudicó de forma acertada la totalidad de las señales, acorde a la estructura molecular. Como ejemplo seleccionado en el estudio estructural, se empleó la molécula **3n**.

En el espectro de RMN- 1H de la *cis*-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-*il*)-THQ **3n** (Figura 12) se pueden apreciar las señales correspondientes a los diversos grupos de protones presentes en la molécula. Iniciando desde campos bajos hasta campo altos, se ubica las señales a 6.90, 6.62 y 6.48 ppm correspondientes a los protones

aromáticos 7-H_{Ar}, 5-H_{Ar} y 6-H_{Ar}/8-H_{Ar} (que se encuentran solapados), respectivamente. El protón 1-NH se observa en 5.72 ppm como un singlete agudo e intenso, este aspecto es típico para los protones amínicos que presentan una alta velocidad de intercambio, siendo desacoplados por el átomo de nitrógeno y los protones de los carbonos adyacentes.⁶⁵

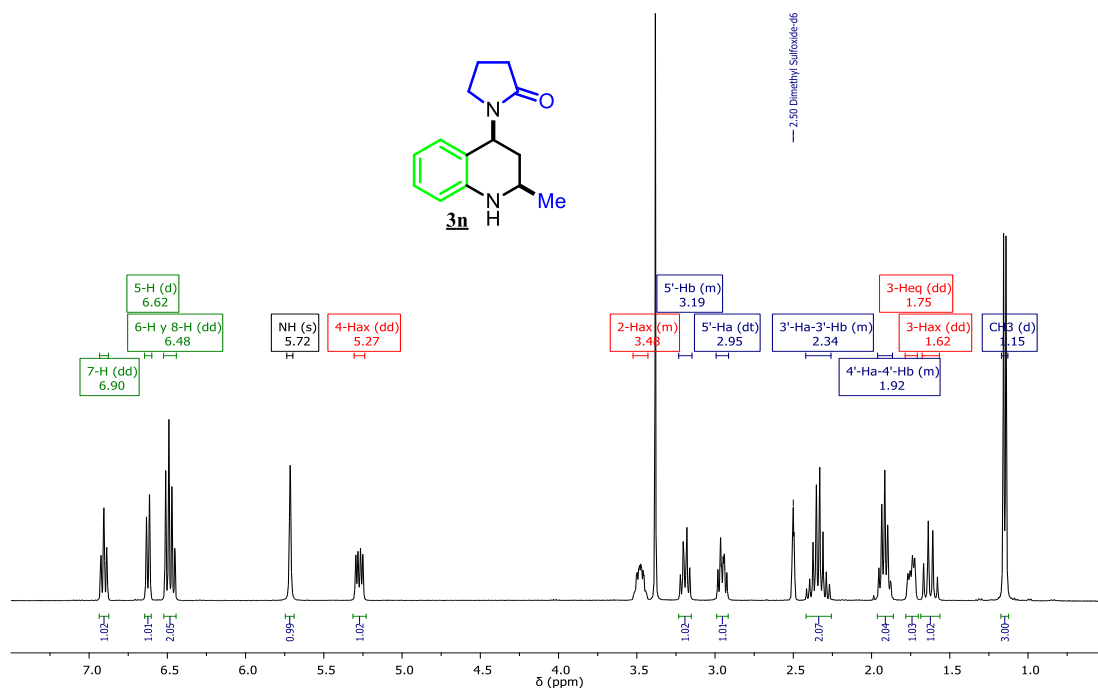


Figura 12. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) de la *cis*-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-*il*)-THQ **3n**.

El experimento de acoplamiento heteronuclear ¹H-¹³C HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Correlation*) permitió confirmar la asignación realizada. Este experimento determina la conectividad entre los protones presentes en la molécula y el carbono al cual está enlazado. Debido a la naturaleza del protón NH, no se registró acoplamiento con ninguno de los carbonos. Igualmente, se realizó la asignación del respectivo carbono a la señal de ¹H de acuerdo con el acoplamiento observado (Figura 13). La presencia del sustituyente 2-oxopirrolin-1-il en la posición C-4 fue confirmada por la aparición en la región alifática de las señales en 1.92 y 2.34 ppm, que corresponden a los protones enantiotópicos enlazados a C-14 (3'-H_a, 3'-H_b) y C-15 (4'-H_a, 4'-H_b), respectivamente. Éstos están acompañados por dos señales en

2.95 y 3.19 ppm, correspondientes a los protones diastereotópicos enlazados a C-16 (5'-H_a y 5'-H_b).

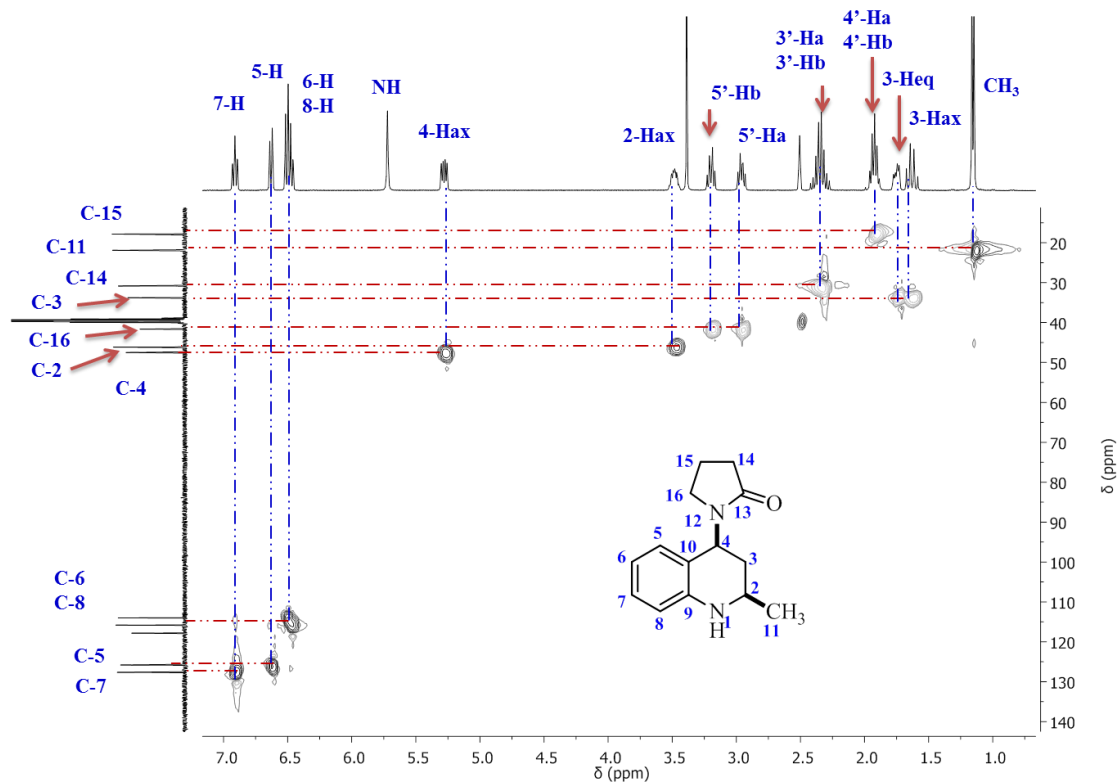


Figura 13. Espectro HSQC ^1H - ^{13}C de la THQ **3n** y su respectiva asignación.

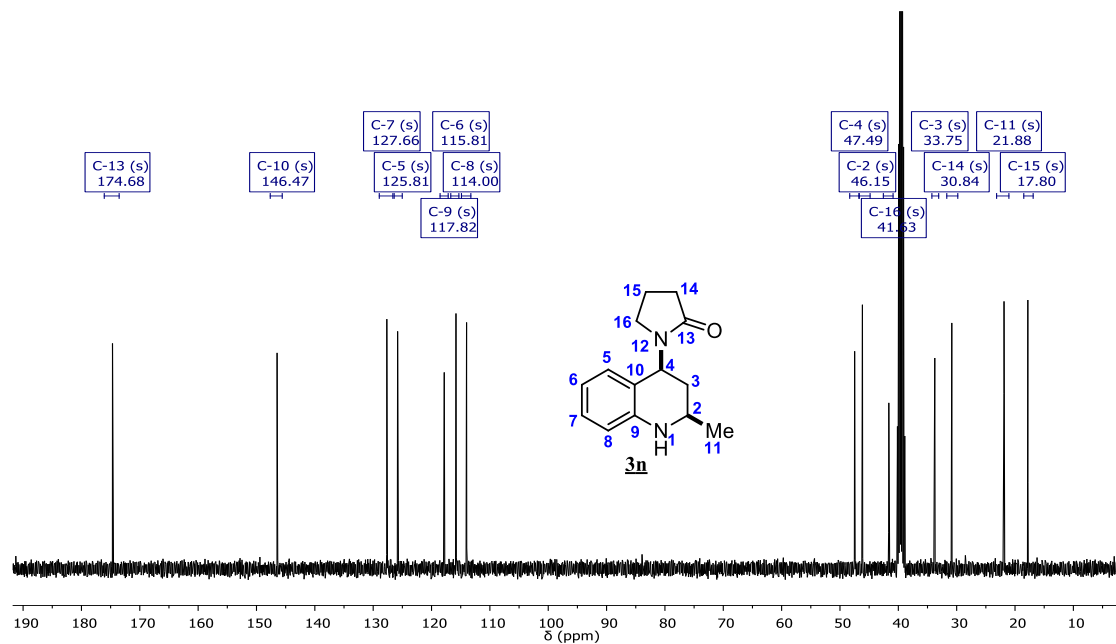


Figura 14. Espectro ^{13}C de la THQ **3n** y su respectiva asignación.

El análisis del espectro de RMN- ^{13}C de la 2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-*il*)-THQ **3n** (Figura 14) indicó el número de carbonos presentes en la molécula. La naturaleza de cada carbono es revelada de acuerdo con la ubicación en las distintas regiones del espectro, demostrando coherencia con la estructura de la molécula en estudio. Se resalta la presencia del carbono carbonílico C-13 en 174.60 ppm, los carbonos pertenecientes al anillo aromático en la región de 127-113 ppm y los carbonos metilénicos y metílicos en la región de 47-17 ppm.

El uso del experimento DEPT-135 permitió distinguir las señales que pertenecen a los cuatro carbonos metilénicos, ya que la señal de éstos aparecen con fase negativa, del mismo modo los tres carbonos cuaternarios al no registrar señal alguna en DEP-135 (Figura 15).

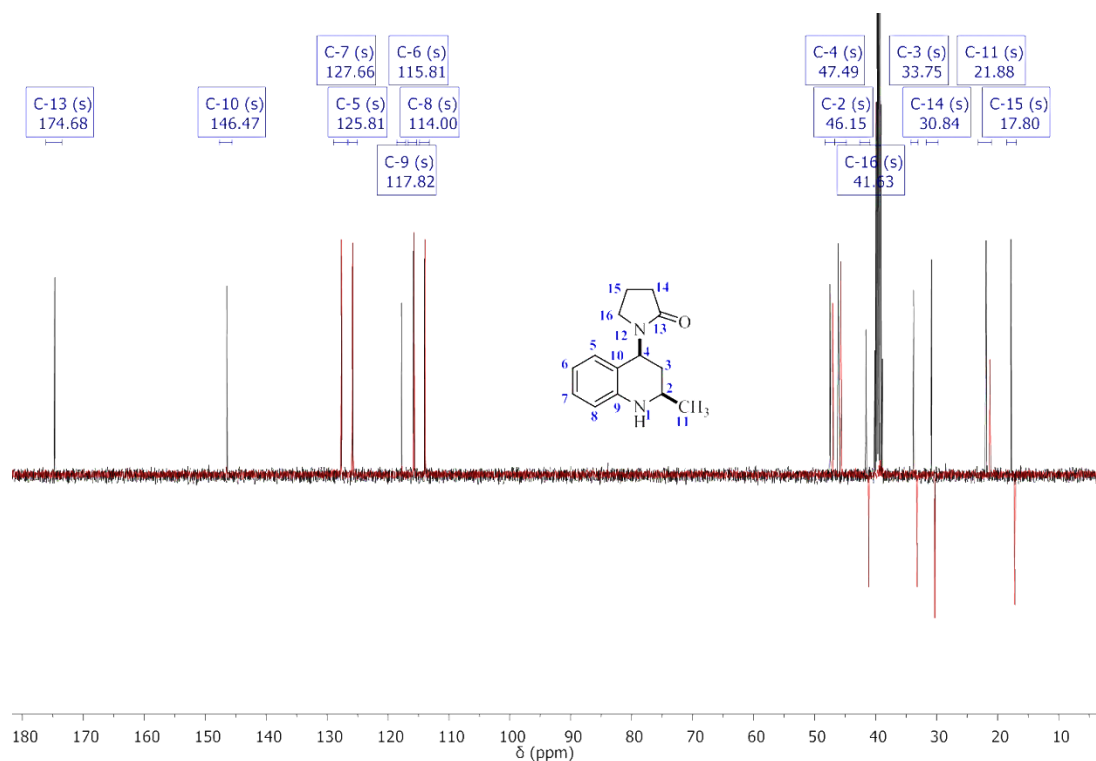
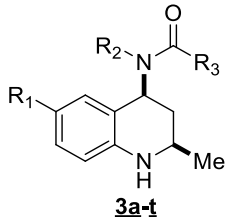


Figura 15. Espectro DEPT-135 superpuesto con ^{13}C de la THQ **3n** y su respectiva asignación.

Todas las moléculas (nunca antes reportadas) fueron analizadas mostrando características similares en sus desplazamientos químicos y multiplicidad (Tabla 7).

Tabla 7. Desplazamiento químico (δ_H , ppm), multiplicidad y contantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN- 1H de las THQs **3a-3t**.

 3a-t											
3	DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ_H, ppm), MULTIPLICIDAD Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J, Hz)										
	Protones aromáticos				Protón amídico	Protón amínico	Protones metínicos		Protones metilénicos		Protones metílicos
	5-H	6-H	7-H	8-H	4-NH	1-NH	4-Hax	2-Hax	3-Heq	3-Hax	2-CH₃
3a	7.09, dd, $J = 7.7, 0.8$	7.02, td, $J = 7.7, 7.5, 0.6$	6.67, td, $J = 7.7, 7.5, 0.8$	6.48, dd, $J = 7.5, 0.6$	5.87 d, $J = 8.4$	3.78, s	5.39, ddd, $J = 11.4, 8.4, 6.2$	3.53, dqd, $J = 11.4, 6.3, 2.1$	2.26, ddd, $J = 11.4, 6.2, 2.1$	1.45, q, $J = 11.4$	1.20, d, $J = 6.3$
3b	6.94, s	-	6.89, d, $J = 8.4$	8.10, d, $J = 6.5$	5.72, d, $J = 7.5$	3.68, s	5.41, dd, $J = 16.3, 10.1$	3.52, dd, $J = 10.1, 5.3$	2.30, dd, $J = 11.5, 5.9$	1.46, q, $J = 11.5$	1.20, d, $J = 6.3$
3c	6.53, s	-	6.59, d, $J = 8.4$	6.45, d, $J = 8.4$	8.35, d, $J = 8.4$	5.30, s	5.12, ddd, $J = 11.5, 8.4, 3.5$	3.36-3.34, m	1.98-1.94, m	1.39, q, $J = 11.5$	1.11, d, $J = 5.7$
3d	7.56, d, $J = 1.3$	-	7.51, dd, $J = 8.5, 1.3$	6.48-6.46, m	8.28, d, $J = 9.3$	6.46, s	5.12, ddd, $J = 12.2, 9.3, 4.2$	3.55, dqd, $J = 12.2, 6.3, 2.1$	2.04, td, $J = 12.2, 4.2, 2.1$	1.42, q, $J = 12.2$	1.18, d, $J = 6.3$
3e	7.53, s	-	7.48, d, $J = 8.2$	6.44, d, $J = 8.2$	8.35, d, $J = 8.7$	6.29, s	5.14-5.07, m	3.55-3.45, m	2.00-1.94, m	1.39, q, $J = 11.6$	1.15, d, $J = 5.7$
3f	7.53, s	-	7.50-7.52, m	6.48, d, $J = 8.3$	8.41, d, $J = 8.9$	6.57, s	5.11, ddd, $J = 11.8, 8.9, 6.5$	3.59-3.51, m	2.02-1.93, m	1.41, q, $J = 11.8$	1.17 d, $J = 6.1$
3g	6.49-6.44, m	6.92-6.86, m	6.49-6.44, m	6.92-6.86, m	8.12, d, $J = 8.9$	5.66, s	5.02, ddd, $J = 11.8, 8.9, 6.0$	3.44-3.38, m	1.95-1.89, m	1.38, q, $J = 11.8$	1.12, d, $J = 6.2$
3h	6.90, s	-	6.83, d, $J = 7.6$	6.42, d, $J = 7.8$	5.74, d, $J = 7.4$	3.47, m	5.27, m	3.47, m	2.28-2.19, m	1.37, q, $J = 11.7$	1.17, d, $J = 5.9$
3i	6.51, s	-	6.58, d, $J = 8.5$	6.43, d, $J = 8.5$	8.15, d, $J = 8.7$	5.28, s	5.05-4.98, m	3.30-3.37, m	1.96-1.90, m	1.36, q, $J = 11.7$	1.10, d, $J = 6.0$
3j	7.52, s	-	7.55, d, $J = 8.3$	6.48, d, $J = 8.3$	8.18, d, $J = 8.8$	6.73, s	5.02, ddd, $J = 11.5, 8.8, 5.4$	3.55, dqd, $J = 11.5, 6.3, 2.6$	2.02-1.96, m	1.38, q, $J = 11.5$	1.17, d, $J = 6.3$

<u>3k</u>	7.51, s	-	7.48, dd, J = 8.4, 1.9	6.44, d, J = 8.4	8.16, d, J = 9.0	6.27, br. s	5.02, ddd, J = 12.0, 9.0, 5.5	3.49, dqd, J = 12.0, 6.3, 2.6	1.97, ddd, J = 12.0, 5.5, 2.6	1.36, q, J = 12.0	1.15, d, J = 6.3
<u>3l</u>	7.52, s	-	7.50-7.52, m	6.47, d, J = 9.0	8.21, d, J = 9.0	6.54, s	5.01, ddd, J = 11.8, 9.0, 5.3	3.53, dqd, J = 11.8, 6.3, 2.5	1.95-198, m	1.38, q, J = 11.8	1.16, d, J = 6.3
<u>3m</u>	6.99-7.00, m	-	6.90, dd, J = 8.5, 2.3	6.36, d, J = 8.5	6.00, d, J = 9.1	3.75, br. s	5.15-5.23, m	3.47, dqd, J = 12.5, 6.2, 2.2	2.16, ddd, J = 12.3, 6.0, 2.3	1.36, dd, J = 11.5	1.16, d, J = 6.3
<u>3n</u>	6.62, d, J = 7.5	6.53-6.44, m	6.91, td, J = 7.5, 7.5, 0.9	6.53-6.44, m	-	5.72, s	5.27, dd, J = 11.8, 5.7	3.48, dqd, J = 11.8, 6.2, 2.1	1.75, ddd, J = 11.8, 5.7, 2.1	1.62, q, J = 11.8	1.15, d, J = 6.2
<u>3o</u>	6.22, d, J = 2.7	-	6.59, dd, J = 8.7, 2.7	6.47, d, J = 8.7	-	5.31, s	5.27, dd, J = 11.9, 6.1	3.42-3.34, m	1.73, ddd, J = 11.9, 6.1, 1.8	1.60, q, J = 11.9	1.13, d, J = 6.2
<u>3p</u>	7.21, s	-	7.57, dd, J = 8.5, 1.7	6.53, d, J = 8.5	-	6.77, s	5.25, dd, J = 11.9, 5.2	3.61, dqd, J = 11.9, 6.3, 2.3	1.81, ddd, J = 11.9, 5.2, 2.3	1.63, q, J = 11.9	1.19, d, J = 6.3
<u>3q</u>	7.51, s	-	7.63, d, J = 8.5	6.40, d, J = 8.5	-	6.59, s	5.33-5.15, m	3.64-3.48, m	1.99-1.88, m	1.68- 1.55, m	1.17, d, J = 6.2
<u>3r</u>	7.22, s	-	7.51, d, J = 8.3	6.52, d, J = 8.4	-	6.59, s	5.25, dd, J = 12.0, 4.7	3.62-3.54, m	1.79, ddd, J = 12.0, 4.7, 2.6	1.63, q, J = 12.0	1.18, d, J = 6.1
<u>3s</u>	6.89, s	-	7.05, d, J = 8.1	6.49, d, J = 8.1	-	5.40, s	5.73, dd, J = 11.9, 6.2	3.36, m	1.70, dd, J = 11.9, 5.8	1.39, m,	1.22, d, J = 7.6
<u>3t</u>	6.52, s	-	6.74, d, J = 8.2	6.43, d, J = 8.2	-	5.46, s	5.90, dd, J = 11.5, 6.1	3.80, m	1.78, dd, J = 11.2, 5.5	1.37, m,	1.05, d, J = 7.5

En último lugar, la elucidación estructural por RMN culminó con el análisis del espectro HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) de la THQ **3n**. Dada la capacidad del experimento de revelar las interacciones entre los núcleos ^1H - ^{13}C a través de dos o más enlaces (predominantemente a dos y tres enlaces), fue posible ratificar la coherencia en la asignación realizada, observando en el espectro los principales acoplamientos a largo alcance (Figura 16).

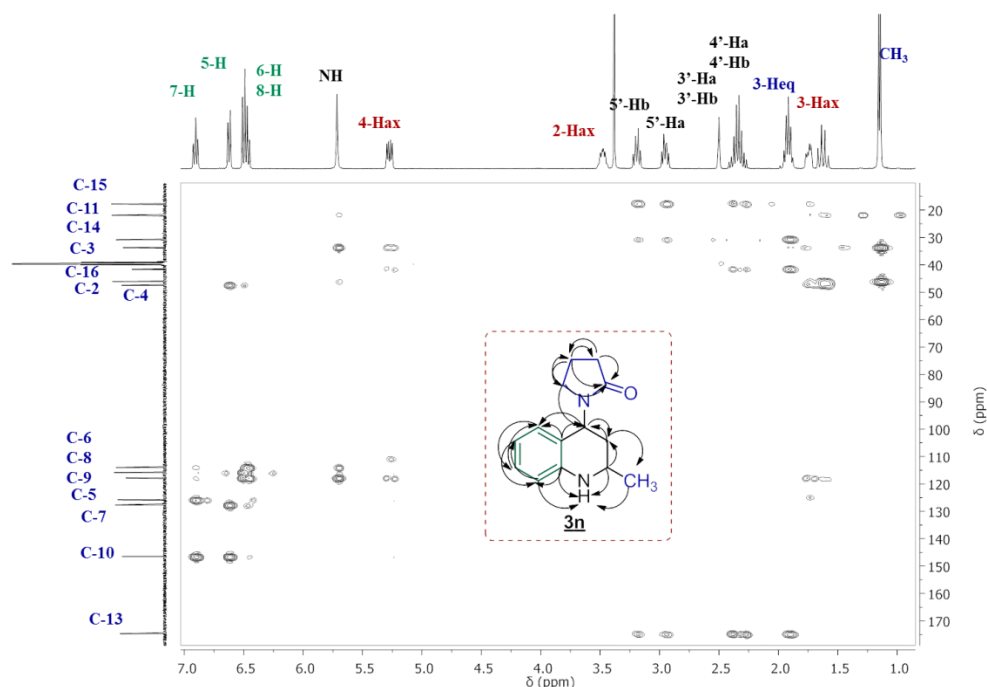


Figura 16. Espectro de correlación heteronuclear HMBC ^1H - ^{13}C de la THQ **3n** y su interacción H/C a largo alcance.

Debido a que el núcleo benzofusionado de la THQ está constituido básicamente por un benceno unido a un anillo de piperidina (1*H*-benzo[*b*]piperidina), ésta pierde la conformación preferencial tipo silla típica de su análogo saturado hidrocarbonado (ciclohexano). La presencia de dos átomos de carbono adyacentes con hibridación sp^2 hace que la conformación se haga rígida y plana en cierta región, resultando el confórmero con el nombre y aspecto especial de *semi-silla*.^{66,67} De este modo, es posible asumir que la THQ se comporta estructuralmente como el ciclohexeno en donde los sustituyentes de los carbonos contiguos al doble enlace son designados como pseudoaxial (ax') y pseudoecuatorial (eq'). Por otro lado, los sustituyentes en

los carbonos C-2 y C-3 son designados como axial (*ax*) y ecuatorial (*eq*) en cada caso (Figura 17a). Dada la configuración espacial es factible realizar el estudio de la estereoquímica de la THQ **3n**, ya que es posible identificar claramente los protones vecinos en posición diaxial (*ax/ax*) por su gran constante de acoplamiento entre 11 y 13 Hz. Asimismo, aquellos protones vecinos con constantes de acoplamiento entre 2 y 5 Hz se encontrarán en configuración diecuatorial (*eq/eq*) o axial-ecuatorial (*ax/eq*)⁶⁸ (Figura 17b).

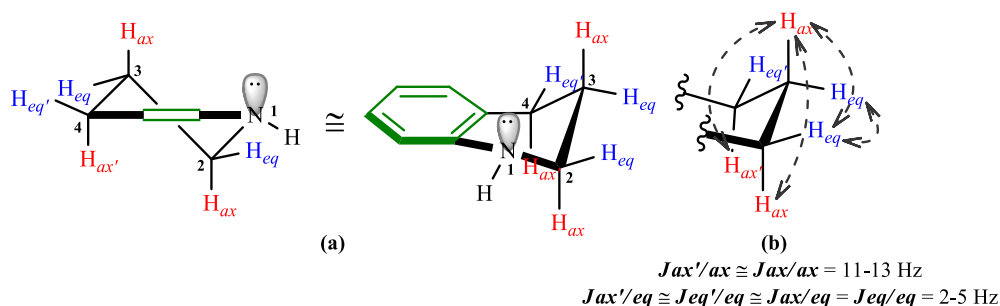


Figura 17. Clasificación de los protones anclados al anillo saturado de la THQ.

Desplazado a 5.27 ppm como una señal dd aparece el protón metínico 4-H (señal desplazada hacia campos bajos debido al efecto anisotrópico del grupo amida próximo), mostrando constantes de acoplamiento de 11.8 y 5.7 Hz, características de un acoplamiento *ax'/ax* y *ax'/eq* con los protones metilénicos en C-3. Basados en los valores registrados, fue posible afirmar que el protón enlazado a C-4 en la molécula de estudio se encuentra en la posición *ax'* (4- $H_{ax'}$, pseudoaxial), dejando el sustituyente 2-oxopirrolin-1-il en posición *eq'* (pseudoecuatorial). Este hecho ratifica la preferencia de los sustituyentes más voluminosos por ocupar las posiciones ecuatoriales. De modo similar, es posible analizar la distribución espacial de los sustituyentes en C-2. La señal correspondiente a 2-H se observa en 3.28 ppm (corrimiento químico consistente con la proximidad de este núcleo al nitrógeno tetrahydroquinolínico), como un dqd ($J = 11.8, 5.7, 6.2 \text{ Hz}$). Esta multiplicidad es debida al acoplamiento vecinal con 2- CH_3 (δ_H 1.15 ppm, d, $J = 6.2 \text{ Hz}$) y ambos protones diastereotópicos en C-3. Los valores de las constantes de acoplamiento

con los protones en C-3 permitieron establecer que la disposición del protón 2-H es *ax* (2-H_{ax}, axial) ya que este realiza una interacción *ax/ax* con 3-H_{ax} (δ_H 1.63 ppm, $J_{2-H_{ax}/3-H_{ax}} = 11.8$ Hz) y otra *ax/eq* con 3-Heq (δ_H 1.75 ppm, $J_{2-H_{ax}/3-Heq} = 2.1$ Hz) (Figura 18).

A modo de confirmación, la multiplicidad del protón 3-H_{ax} corresponde a un q (cuartete, relación 1:3:3:1) ya que realiza dos interacciones *ax/ax* y una geminal (J^2) con 4-H_{ax}, 2-H_{ax} y 3-Heq, respectivamente. Todas éstas tienen el mismo nivel de interacción, es decir tiene valores de acoplamiento semejantes ($J_{ax/ax} \cong |J^2|$).[†] Este grupo de señales y las respectivas interacciones entre los protones enlazados a los carbonos C-2, C-3 y C-4 observadas en el espectro de correlación homonuclear ¹H-¹H-COSY (Figura 19), constituyen una evidencia concreta de la formación del núcleo tetrahydroquinolínico.⁶⁹

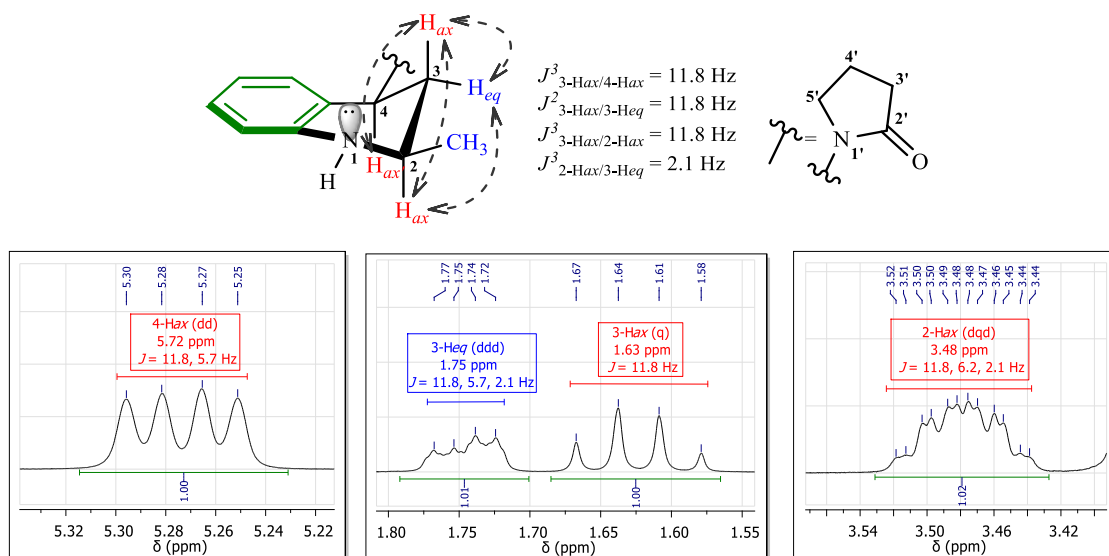


Figura 18. Regiones del espectro en las cuales se observa la multiplicidad de los protones 4-H_{ax}', 3-Heq, 3-H_{ax} y 2-H_{ax} de la THQ **3n**.

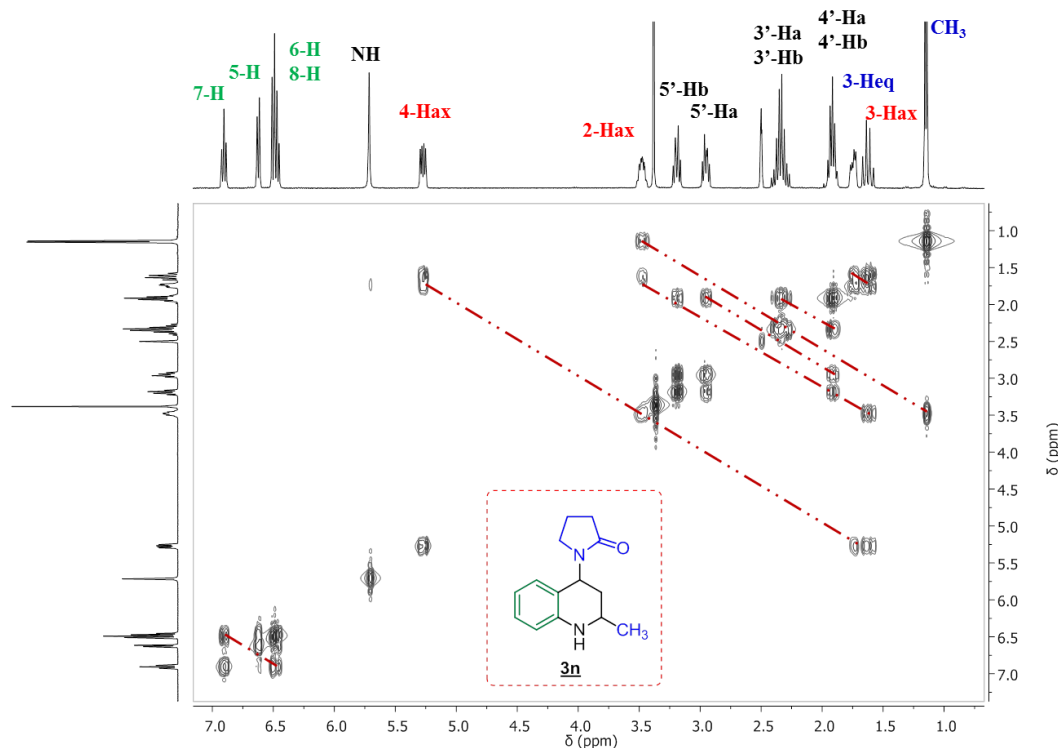
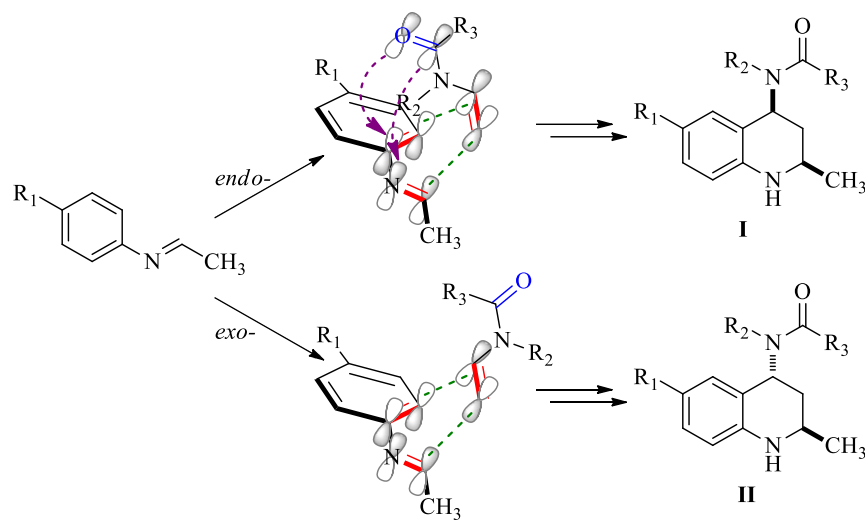


Figura 19. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de la THQ **3n**.

De acuerdo con el registro espectral, se establece que el producto formado en la reacción imino DA tipo **ABB'**, corresponde casi exclusivamente el diastereoisómero *cis*-(2*e*,4*e*). En este, los sustituyentes enlazados a los carbonos C-2 y C-4 se encuentran en posición ecuatorial y pseudoecuatorial, respectivamente. Este hecho es observado a través de análisis de los espectros de RMN- ^1H para toda la quimioteca (Tabla 7). Por tanto, en esta investigación se logró comprobar la alta regioselectividad y diastereoselectividad de la reacción de cicloadición [4+2] tipo dominó. Un análisis especial merece la configuración espacial de las THQs obtenidas. Teóricamente, estas moléculas deberían existir como la mezcla de dos estereoisómeros con configuración *cis*- y *trans*- (Esquema 21), de acuerdo con la manera como se aproxima el dienófilo sobre dieno, es decir configuración *endo* o *exo*, siguiendo el mecanismo concertado en una reacción de cicloadición [4+2] de demanda inversa imino DA.

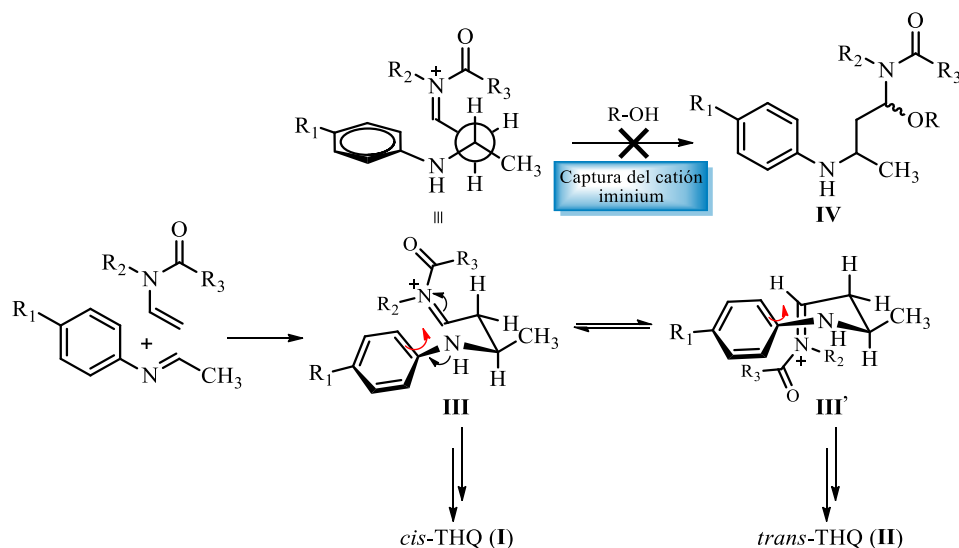
La estereoquímica de los productos obtenidos es coherente a la regla *endo*, la cual postula que el producto mayoritario será aquel que se genere a través de la configuración *endo* favorecido, gracias a la interacción no enlazante de los orbitales secundarios y el dieno a través de espacio⁷⁰ (Esquema 21).



Esquema 21. Selectividad hacia el cicloaducto *endo* en el mecanismo concertado.

El estereoisómero **II** existente, siempre exhibió la configuración *trans*- de acuerdo con la tenue aparición de las señales correspondientes a los protones en C-3 y C-4 (4-*Heq'*, δ_H 4.02 ppm, td, $J = 7.21, 3.48, 3.48$ Hz para la THQ **3k**). Sin embargo, cabe notar que la reacción imino DA puede proceder ya sea a través de un mecanismo concertado o un mecanismo paso a paso (*stepwise*) dependiendo del dienófilo utilizado (Esquema 22).³²

La manera en la cual la reacción ocurre se ha convertido en un tema central de diversas investigaciones. A inicios de los años noventa surgieron diversos reportes donde demostraron que la reacción de cicloadición [4+2] es no concertada, abriendo así la posibilidad de atrapar el intermediario final con el uso de un nucleófilo externo en cantidad equimolar (respecto al dieno). En este campo, el reporte del estudio detallado de la interacción del 2,3-dihidrofurano con diversas *N*-ariliminas mediada por AL de Lucchini y col.,⁷¹ se convirtió en una evidencia concreta de la presencia de intermediarios de tipo iónico en la formación de THQs *vía* reacción de Povarov.



Esquema 22. Disposición y conformación espacial del intermediario catiónico en el mecanismo no concertado.

De esta manera, es posible asociar algunos resultados obtenidos en nuestra investigación con la posibilidad de un mecanismo paso a paso. Como se muestra en la Tabla 7, la formación de las THQs parece ser más rápida por el uso de anilinas con grupos electro-aceptores en la posición C-4 y más lenta con el uso de la anilina con un grupo electro-donador. Esta tendencia es consistente con la reactividad en la sustitución electrofílica aromática del intermediario **III** (Esquema 21). Este último paso, que corresponde a la ciclación del núcleo tetrahidroquinolínico, permite explicar la estereoquímica de los productos por la generación de los intermediarios **III** y **III'**. La disposición espacial preferencial *cis*- de los sustituyentes en C-2 y C-4, se puede explicar debido a una mayor predilección por un arreglo ecuatorial de catión iminio y el grupo metilo en el estado de transición tipo silla, preferido por el intermediario **III** (disposición antiperiplanar).

Posterior a la confirmación de la estructura de los compuestos **3a-t** se llevó a cabo la obtención de los cristales por el método de Spingler *et al.*⁷² y el análisis por difracción de rayos X por el método de monocristal para el compuesto **3p** (*cis*-1-(6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) pirrolidin-2-ona), donde se obtuvo su representación elipsoidal anisotrópica de su estructura (Figura 20).

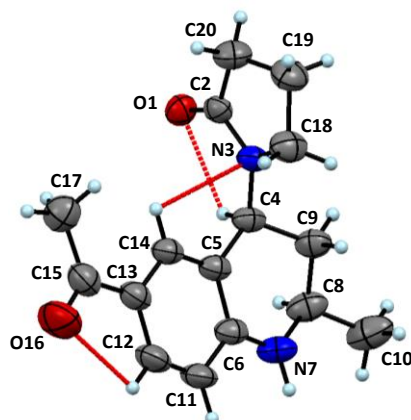


Figura 20. Representación elipsoidal anisotrópica para la unidad asimétrica de **3p**.

En este diagrama se puede observar la disposición propuesta anteriormente de los hidrógenos en posición C-2, C-3 y C-4. Donde la característica axial se mantiene en 2-H y 4-H tanto para **3p** como para toda la serie. Por otro lado, se puede observar la disposición del grupo pirrolidinil en C-4, el cual se encuentra orientado de forma transversal al anillo saturado de la THQ. De igual forma, el oxígeno carbonílico de la pirrolidona ayuda a mantener esta posición del grupo gracias a su interacción con 4-H. Finalmente, se puede destacar la interacción de los protones 7-H con el oxígeno del acetyl y a 5-H con el nitrógeno pirrolidínico. Estas interacciones secundarias coordinadas sirven de fundamentos prácticos para las propuestas estereoquímicas y mecanísticas de la reacción.

Estudiada la reacción imino DA, que combina muchos elementos de una síntesis ideal, tales como la simplicidad operacional, economía atómica, eficiencia en la formación de enlaces y acceso a complejidad molecular a partir de simples materiales de partida. La posibilidad de utilizar sustratos de diferente naturaleza hace de este método el adecuado para el descubrimiento de fármacos. La metodología desarrollada en nuestro estudio, es aprovechada en la generación de oxaciclos diversamente funcionalizados basados en reacciones de cuatro-componentes que involucra atrapamiento del intermediario final oxocarbonio.⁷³

4. Conclusiones

Se diseñó una novedosa metodología para la obtención eficiente de las nuevas 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas C-6 sustituidas; los productos THQs **3a-t** fueron preparados con rendimientos entre el 68-99 %, vía reacción imino Diels-Alder tipo ABB' y empleando como materiales de partida anilinas sustituidas de carácter comercial y *N*-vinil-amidas tanto cíclicas como acíclicas.

Se utilizó por primera vez un agente surfactante tipo aniónico como el dodecil sulfato de sodio en medio acuoso, comprobando la formación de micelas, para promover la reacción imino DA de demanda inversa de electrones tipo ABB' hacia la obtención de nuevas y diversas 2-metil-THQs polifuncionalizadas. Este medio de reacción resultó ser más económico y útil en la metodología empleada.

Los parámetros de reacción fueron establecidos bajo los principios de la química verde, logrando descartar el uso de solventes orgánicos en la reacción, altas temperaturas, generación de residuos, economía atómica y protección al operario, resaltando la importancia de su aplicación y extrapolación en reacciones mediadas por ácidos de Brønsted.

La caracterización estructural de la nueva serie por IR, CG-EM, RMN y DRX, hizo posible la confirmación de la propuesta metodológica, así como la descripción de la configuración estructural del anillo saturado del tetrahidroquinolina, obteniendo como isómero mayoritario el isómero *cis* (tomando como referencia 2-H y 4-H). Por tanto, fue posible proponer una posible ruta de reacción, basados en los resultados obtenidos.

5. Bibliografía

1. Cope, H.; Mutter, R.; Heal, W.; Pascoe, C.; Brown, P.; Pratt, S.; Chen, B. Synthesis and SAR study of acridine, 2-methylquinoline and 2-phenylquinazoline analogues as anti-prion agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 1124-1143.
2. Leeson, P. D.; Carling, R. W.; Moore, K. W.; Moseley, A. M.; Smith, J. D.; Stevenson, G.; Chan, R.; Foster, A. C.; Grimwood, S.; Kemp, J. A.; Marshall, A. G.; Hoogsteen, K. 4-Amido-2-carboxytetrahydroquinolines. Structure-Activity Relationships for Antagonism at the Glycine Site of the NMDA Receptor. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1954-1968.
3. Liu, J.; Wang, Y.; Sun, Y.; Marshall, D.; Miao, S.; Tonn, G.; Anders, P.; Tocker, J.; Tang, H. L.; Medina, J. Tetrahydroquinoline derivatives as CRTH2 antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 6840-6844.
4. Cunningham, D.; Lin, W.; Hoth, L. R.; Danley, D. E.; Ruggeri, R. B.; Geoghegan, K. F.; Chrunyk, B. A.; Boyd, J. G. Biophysical and Biochemical Approach to Locating an Inhibitor Binding Site on Cholesteryl Ester Transfer Protein. *Bioconjugate Chem.*, **2008**, 19, 1604–1613.
5. Rojas, F.; García-Sánchez, R. N.; Villabona, E. S.; Gómez-Barrio, Alicia.; Amado Torres, D.; Pérez-Solórzano, M.; Nogal-Ruiz, J. J. Martínez-Fernández, A. R.; Kouznetsov, V. V. Synthesis and antimalarial activity of new heterocyclic hybrids based on chloroquine and thiazolidinone scaffolds. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 4562-4573.
6. Control of the Leishmaniasis, Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March **2010**.
7. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/es/> [Consultada, 18-10-2011].
8. Pagliero, R. J.; Lusvarghi, S.; Pierini, A.; Brun, R.; Mazzieri, M. R. Synthesis, stereoelectronic characterization and antiparasitic activity of new 1-

- benzenesulfonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 142-150.
9. McRae, R.; Bagchi, P.; Sumalekshmy, S.; Fahrni, C. In Situ Imaging of Metals in Cells and Tissues. *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 4780-4827.
 10. Morimoto, Y.; Shirahama, H. Synthetic Studies on Virantmycin. 2. Total Synthesis of Unnatural (+)-Virantmycin and Determination of Its Absolute Stereochemistry. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10631-10652.
 11. Kang, Y. K.; Kim, S. M.; Kim, D. Y. Enantioselective Organocatalytic C-H Bond Functionalization via Tandem 1,5-Hydride Transfer/Ring Closure: Asymmetric Synthesis of Tetrahydroquinolines. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 11847-11849.
 12. Williamson, N. M.; March, D. R.; Ward, A. D. An Improved Synthesis of 2,2-disubstituted-1,2-dihydroquinolines and their Conversion to 3-chloro-2,2-disubstituted-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7721-7124.
 13. Reid, C. S.; Patrick, D. A.; He, S.; Fotie, J.; Premalatha, K.; Tidwell, R. R.; Wang, M. Z.; Liu, Q.; Gershkovich, P.; Wasan, K. M.; Wenzler, T.; Brun, R.; Werbovetz, K. A. Synthesis and antitrypanosomal evaluation of derivatives of N-benzyl-1,2-dihydroquinolin-6-ols: Effect of core substitutions and salt formation. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 513-523.
 14. Ori, M.; Toda, N.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. Stereospecific synthesis of 2,2,3-trisubstituted tetrahydroquinolines: application to the total syntheses of benzastatin E and natural virantmycin. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 2075-2104.
 15. 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, 5607-5611.
 16. Fahrni, C. J.; O'Halloran, T. V. Aqueous Coordination Chemistry of Quinoline-Based Fluorescence Probes for the Biological Chemistry of Zinc. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 11448-11458.
 17. Katritzky, A. R.; Rachwal, B.; Rachwal, S. Reactions of N-Alkyl-N-phenyl-1*H*-benzotriazole-1-methanamines with *N*-Vinylamides and *N*-Vinylcarbazole. A

Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino)tetrahydroquinolines. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3993-4001.

18. Smith, H. C.; Cavanaugh, C. K.; Friz, J. L.; Thompson, C. S.; Saggors, J. A.; Michelotti, E. L.; Garcia, J.; Tice, C. M. Synthesis and SAR of *cis*-1-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Ligands for Control of Gene Expression in Ecdysone Responsive Systems. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 1943-1946.
19. Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M. *Izv. Acad. Nauk USSR, Ser. Khim.*, **1964**, 2221-2222.
20. Sridharan, V.; Avendaño C.; Menéndez, J. C. CAN-catalyzed three-component reaction between anilines and alkyl vinyl ethers: stereoselective synthesis of 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and studies on their aromatization. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 673-681.
21. Tejedor, D.; García-Tellado, F. Chemo-differentiating ABB' multicomponent reactions. Privileged building blocks. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 484-491.
22. Yates, P.; Eaton, P. Acceleration of the Diels-Alder reaction by aluminum chloride. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4436-4437.
23. Kavitha, C.; Hosamani, K.; Harisha, R. Imino Diels–Alder reaction - An efficient synthetic protocol for 2-methyl-4-substituted tetrahydroquinolines catalyzed by copper dipyrindine dichloride. *Can. J. Chem.*, **2010**, 88, 443-452.
24. Srinivasa, A.; Mahadevan, K.; Hulika, V. Synthesis of 1-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)pyrrolidin-2-ones from Anilines and N-Vinyl Pyrrolidin-2-one Through Imino Diels-Alder Reaction Using 4-Nitro Phthalic Acid as Catalyst. *Synth. Commun.*, **2009**, 39, 93-101.
25. Varma, P.; Srinivasa, A.; Mahadevan, K. Efficient InCl₃/H₂O-Catalyzed One-Pot Stereoselective Synthesis of *cis*-2-Methyl-4-amido-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Derivatives. *Synth. Commun.*, **2011**, 41, 2186-2194.

26. Kavitha, C.; Hosamani, K.; Harisha, R. Phosphotungstic Acid: An Efficient Catalyst for Synthesis of 2-Substituted Tetrahydroquinoline via Imino Diels-Alder Reaction and Fluorescent Studies. *Synth. Commun.*, **2011**, 41, 33-40.
27. Rueping, M.; Theissmann, T. Asymmetric Brønsted acid catalysis in aqueous solution. *Chem. Sci.*, **2010**, 1, 473-476.
28. P. Anastas and J. Warner. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: Oxford: UK, **2000**.
29. Tietze, L.; Brasche, G.; Gericke, K. Domino Reactions in Organic Synthesis. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. **2006**.
30. Trost, B. On Inventing Reactions for Atom Economy. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 695-705.
31. Shorea, G.; Organ, M. Diels–Alder cycloadditions by microwave-assisted, continuous flow organic synthesis (MACOS): the role of metal films in the flow tube. *Chem. Commun.*, **2008**, 838-840.
32. Pandey, B.; Dalvi, B. Photo-induced *exo*-Selective Diels-Alder Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1612–1613.
33. Earle, M.; McCormac, B.; Seddon, K. Diels–Alder reactions in ionic liquids. A safe recyclable alternative to lithium perchlorate–diethyl ether mixtures. *Green Chem.*, **1999**, 1, 23-25.
34. Kerton, M. F.; Alternative solvents for green chemistry. Royal Society of Chemistry, **2013**, chapter 8.
35. Otto, S. and Engberts, J. B. N. F. Diels–Alder reactions in water. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1365-1372.
36. Otto, S. and Engberts, J. B. N. F. Specific acid catalysis and Lewis acid catalysis of Diels–Alder reactions in aqueous media. *J. Phys. Org. Chem.* **2004**; 17, 180–186.
37. <http://goldbook.iupac.org/S06194.html> [Consultada: 03.02.2014.]
38. Schramm, L.; Stasiuk, E.; Marangoni, D. Surfactants and their applications. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C*, **2003**, 99, 3-48.

39. Moroi, Y. *Micelles: Theoretical and Applied Aspects*. Springer, **1992**.
40. Presto, W.; Preston, W. Some Correlating Principles of Detergent Action. *J. Phys. Colloid Chem.*, **1948**, 52, 84-97.
41. Kosswig, K. Surfactants. ULLMAN'S Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. **2012**, 35, 431-505.
42. Taşcioğlu, S. Micellar Solutions as Reaction Media. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11113-11152.
43. Menger, F.; Rhee, J.; Rhee, H. Applications of Surfactants to Synthetic Organic Chemistry. *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 3809-3805.
44. Shrikhande, J.; Gawande, M.; Jayaram, R. Cross-aldol and Knoevenagel condensation reactions in aqueous micellar media. *Catal. Commun.*, **2008**, 9, 1010-1016.
45. McKay, C.; Kennedy, D.; Pezacki, J. Studies of multicomponent Kinugasa reactions in aqueous media. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1893-1896.
46. Rispens, T. and Engberts, J. B. F. N. Micellar Catalysis of Diels-Alder Reactions: Substrate Positioning in the Micelle. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7369-7377.
47. Nishimoto, K.; Okada, Y.; Kim, S.; Chiba, K. Rate acceleration of Diels–Alder reactions utilizing a fluorous micellar system in water. *Electrochimica Acta*, **2011**, 56, 10626-10631.
48. Bellezza, F.; Cipiciani, A.; Costantino, U.; Fringuelli, F.; Orru, M.; Piermatti, O.; Pizzo, F. Aza-Diels–Alder reaction of Danishefsky's diene with immines catalyzed by porous α -zirconium hydrogen phosphate and SDS under solvent-free conditions. *Catalysis Today*, **2010**, 152, 61-65.
49. Quan, Z.; Da, Y. X.; Zhang, Z.; Wang, X. C.; PS–PEG–SO₃H as an efficient catalyst for 3,4-dihydropyrimidones via Biginelli reaction. *Catal. Comm.*, **2009**, 10, 1146-1148.
50. Wang, X. C.; Zheng, L. L.; Quan, J.; Gong, H. P.; Ye, H.; Cao, X. F. PEG-SO₃H as catalyst for the Beckmann rearrangement and dehydration of oximes. *Chin. Chem. Lett.*, **2009**, 20, 651-655.

51. Zonga, Y. Y.; Wanga, J. K.; Niua, Y. Y.; Li, Z. L.; Song, Z. E.; Quan, Z. N.; Wang, X. C.; Yue, G. R.; Pan, Y. PEG-SO₃H as an efficient and reusable catalyst for chemoselective synthesis of 1,1-diacetates. *Chin. Chem. Lett.*, **2013**, 24, 140-142.
52. Manabe, K.; Mori, Y.; Kobayashi, S. Three-component carbon-carbon bond-forming reactions catalyzed by a Brønsted acid-surfactant-combined catalyst in water. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2537-2544.
53. Moroi, Y.; Nishikido, N.; Uehara, H.; Matuura, R. An interrelationship between heat of micelle formation and critical micelle concentration. *J. Colloid Interface Sci.*, **1975**, 50, 254-264.
54. Ruckenstein, E.; Nagarajan, R. Critical Micelle Concentration. A Transition Point for Micellar Size Distribution. *J. Phys. Chem.*, **1975**, 79, 2622-2626.
55. Khan, A.; Shah, S. Determination of Critical Micelle Concentration (CMC) of Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) and the Effect of Low Concentration of Pyrene on its CMC Using ORIGIN Software. *J. Chem. Soc. Pak.*, **2008**, 30, 186-191.
56. Diego-Castro, M. J.; Hailes, H. C. Studies on the Use of Surfactants in Aqueous Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2211-2214.
57. Kalyanasundaram, K. Photochemistry in Microheterogeneous Systems; *Academic Press Inc.*, Orlando, **1987**.
58. Wang, L.-M.; Jiao, N.; Qiu, J.; Yu, J.-J.; Liu, J.-Q.; Guo, F.-L.; Liu, Y. Sodium stearate-catalyzed multicomponent reactions for efficient synthesis of spirooxindoles in aqueous micellar media. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 339-343.
59. Stuart, B. *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. Chichester: John Wiley & Sons; **2004**, 80-85.
60. Grob, R.; Barry, E. F. Modern practice of gas chromatography. 4^a Ed. New Jersey: John Wiley & Sons; **2004**, 895-902.
61. Stashenko, E. E. *Espectrometría de Masas: interpretación de espectros de masas*. UIS, CENIVAM, **2010**.
62. McLafferty, F. W.; Tureček, F. *Interpretation of Mass Spectra*. 4^a Ed. CA: Sausalito; **1993**, 76-86.

63. Stringer, M. B.; Underwood, D. J.; Bowie, J. H.; Allison, C. E.; Donchi, K. F.; Derrick, P. J. Is the McLafferty rearrangement of ketones concerted or stepwise? The application of kinetic isotope effects. *Org. Mass Spectrom.*, **1992**, 27, 270-276.
64. Holmes, J. L.; Aubry, C.; Mayer, P. M. *Assigning Structures to Ions in Mass Spectrometry*. New York: CRC Press, **2007**, 88-90.
65. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric identification of organic compounds*. New York: John Wiley & Sons, **2005**, 152-156.
66. Simpson, J, H. *Organic structure determination using 2-D NMR spectroscopy*. CA: Elsevier, **2008**, 95-100.
67. Nauwelaerts, K.; Lescrinier, E.; Sclep, G.; Herdewijn, P. Cyclohexenyl nucleic acids: conformationally flexible oligonucleotides. *Nucleic Acids Research*, **2005**, 33, 2452-2463.
68. Breitmaier, E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry: a practical guide*. Englang: John Wiley & Sons, **2002**, 45-50.† Para espectros de primer orden ($\Delta\nu / J \geq 5$), el signo de la constante de acoplamiento no afecta la apariencia del espectro, y no puede ser determinado por simple observación; sin embargo a través de experimentos de desacoplamiento (*spin tickling*) es posible obtener el signo relativo del acoplamiento.
69. Rabideau, P. W. *Conformational analysis of cyclohexenes, cyclohexadienes, and related hydroaromatic compounds*. New York: VCH, **1989**, 68-76.
70. Clayden J.; Greevs, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*. England: Oxford Univ. Press, **2009**, 916-920.
71. Lucchini, V.; Prato, M.; Scorrano, G.; Stivanello, M.; Valle, G. Acid-catalysed addition of *N*-aryl imines to dihydrofuran. Postulated dependence of the reaction mechanism on the relative face of approach of reactants. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 259-266.
72. Spingler, B.; Schnidrig, S.; Todorova, T.; Wild, F. Some thoughts about the single crystal growth of small molecules. *Cryst. Eng. Comm.*, **2012**, 14, 751-757.

73. Jimenez, O.; De la Rosa, G.; Lavilla, R. Straightforward access to a structurally diverse set of oxacyclic scaffolds through a four-component reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 6521-6525.

Capítulo II

Síntesis de híbridos (tetrahidro)quinolina-combretastatina A-4, potenciales agentes antitumorales y su obtención bajo condiciones eco-amigables de reacción

1. Antecedentes

Adicional a la valiosa presencia de las THQs y las Qs en la naturaleza, cabe notar la importancia que recae en la diversidad estructural. Algunas de las ventajas que presentan las herramientas sintéticas, es la introducción de grupos arilo en las posiciones C-2 y C-4, así como diversos grupos funcionales en el esqueleto carbonado principal. Un ejemplo de esto es el grupo fenilo en la posición C-2 de los alcaloides quinolinicos extraídos de la *G. longiflora*. Análogos sintéticos de estos alcaloides además de presentar actividad leishmanicida,¹ han sido evaluados como antivirales,^{2,3} antifúngicos, antibacterianos,⁴ moduladoras del receptor de estrógeno,⁵ activadores de canales de calcio,⁶ anti-tuberculosis⁷ y antitumorales.⁸ En vista de esta importancia farmacológica de las THQs y las Qs 2-aril-ustituidas, se han diseñado varios caminos sintéticos para su obtención (Ref. 23-25, Fundamentos teóricos). Las 2-aril-THQs polifuncionalizadas son escasas en la naturaleza y con la premisa de su potencial actividad antiparasitaria (**36-40**) (Figura 21), se han obtenido con diversificación del anillo tetrahydroquinolínico por medio de la reacción entre anilinas, aldehídos y diferentes dienófilos.

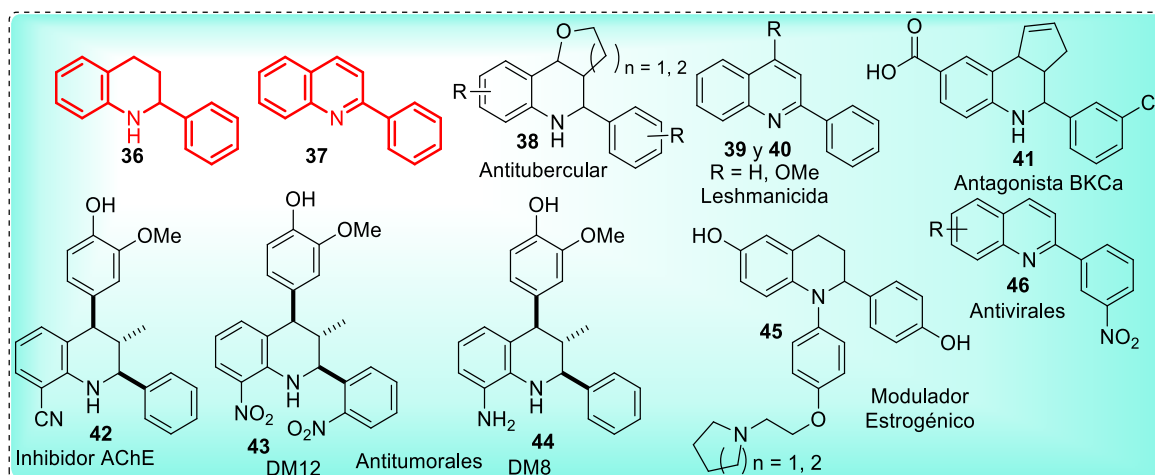
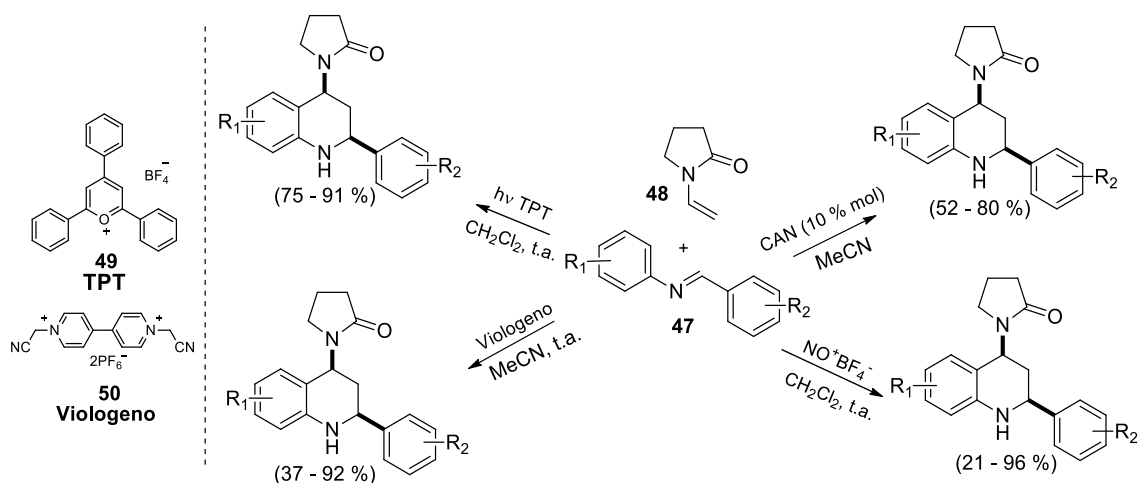


Figura 21. 2-Aril-THQs sintéticas y naturales con propiedades biológicas.

Un ejemplo de la obtención de 2-aril-THQs consiste en su síntesis de dos pasos, con la obtención previa de las *N*-bencilidenanilinas (**47**) y como dienófilo la *N*-

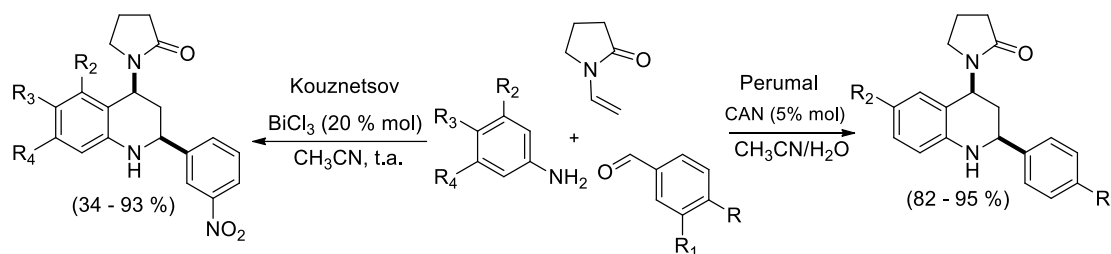
vinilpirrolidona (NVP) (**48**) (Esquema 23). Varios autores han realizado su aporte, infiriendo en los promotores y catalizadores de la reacción, destacando el CAN,⁹ el viologeno,¹⁰ el tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio¹¹ y el catión radical nitrosonio.¹²



Esquema 23. Síntesis de 2-aril-THQs vía reacción imino DA entre *N*-ariliminas y NVP.

Sin embargo, los solventes usados presentan características desfavorables para los requerimientos ambientales, sin mencionar la toxicidad de los catalizadores empleados. Los rendimientos obtenidos oscilan entre 21 y el 96 %, incluyendo todas las variaciones de condiciones experimentales, empleando grupos activantes como metoxilo y metilo, y grupos desactivantes como el nitro y halógenos, generalmente ubicados en posiciones *para* con respecto a la anilina y al aldehído. Estas reacciones muestran la factibilidad para acceder al sistema de 2-aril-THQ. Sin embargo, la obtención inicial de la imina implica un paso más en el proceso.

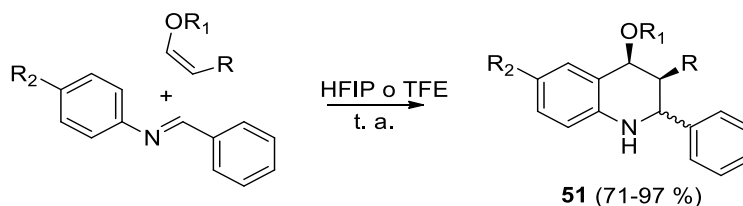
Por tal razón, en nuestro laboratorio se empleó la reacción imino DA en su versión multicomponente, con aldehídos, aminas y NVP, promovida por BiCl₃, hacia la obtención de una pequeña librería de THQs.¹³ De igual forma, Perumal y col. utilizaron el CAN para promover esta reacción¹⁴ (Esquema 24).



Esquema 24. Síntesis de 2-aryl-THQs vía reacción imino DA multicomponente.

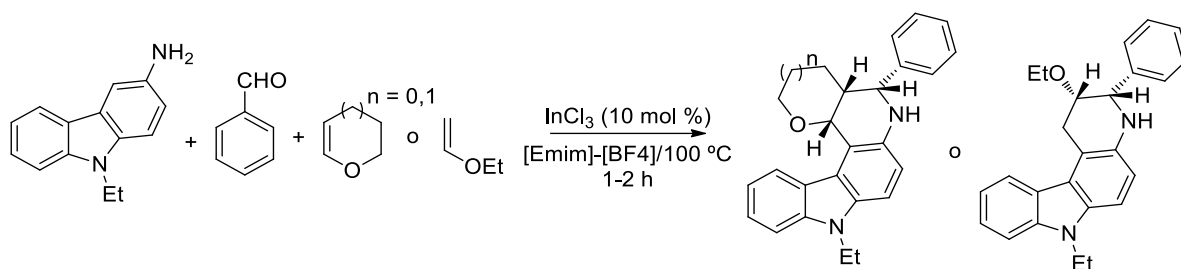
Además de los buenos rendimientos obtenidos a través de estos procedimientos, la reacción resultó ser estereoselectiva, dirigiendo los productos hacia una conformación *axial-axial* de los protones H₂-H₃ y H₃-H₄, orientando los sustituyentes en C-2 y C-4 de forma pseudoecuatorial.

Adicional a la NVP, también han sido empleados los éteres vinílicos, en especial el EVE como dienófilo en la reacción de Povarov. Uno de los ejemplos más relevantes en la literatura química, fue aquella donde usaron solventes como hexafluoroisopropanol (HFIP) y el trifluoroetanol (TFE) para promover la reacción de imino DA utilizando éteres enólicos y dando lugar a la formación de las THQs (**51**) con rendimientos hasta del 97 %¹⁵ (Esquema 25).



Esquema 25. Síntesis de 2-aryl-THQs vía reacción imino DA multicomponente en solventes fluorados.

El uso de éteres enólicos en estas reacciones se generalizó, construyendo nuevas THQs policíclicas, análogos del alcaloide elipticina.¹⁶ Su síntesis fue realizada en líquido iónico en presencia de InCl₃ (Esquema 26). La importancia de acceder a compuestos análogos de alcaloides nace de su potencial aplicación biomédica, es así como empleando EVE, Kouznetsov y col. generaron una importante serie de Qs con actividad antifúngica (Ref. 16, Fundamentos teóricos).



Esquema 26. Síntesis de derivados de la elepticina empleando éteres vinílicos como dienófilos.

Se ve claramente que la diversificación del anillo THQ es una de las mayores ventajas de la reacción imino DA. Esta diversificación funcional permite encontrar más rápido a un compuesto más activo. En general, existen dos estrategias para mejorar la actividad de un compuesto o farmacóforo conocido. Una de ellas es el concepto de hibridación molecular, en el cual dos moléculas o dominios moleculares de conocida actividad biológica hacia una misma o diferente diana, son unidas a través de un enlace covalente, buscando incrementar su acción farmacológica.¹⁷ Por otro lado, en el diseño de fármacos existe la posibilidad de obtener compuestos cabeza de serie con mejor actividad biológica con el enfoque basado en el fragmento (*fragment-based approach*), adicionando funciones químicas capaces de enlazarse al sitio activo conocido de la diana.¹⁸

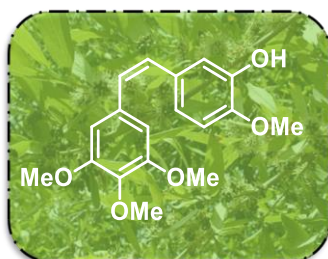
Es así como en nuestra investigación se plantea la posibilidad de enlazar directamente al anillo de la THQ y la Q, un fragmento presente en la combretastatina A4, encargado de enlazarse a la tubulina por el sitio de unión de la colchicina.

1.1. Relación estructural entre la (tetrahidro)quinolina y la Combretastatina A-4

1.1.1. Importancia de la combretastatina A-4

Como es bien sabido la mayor fuente de compuestos con carácter bioactivo ha sido la naturaleza. En el caso de las combretastatinas, estilbenos activos contra líneas celulares de cáncer no puede haber sido diferente. Ya conociendo las propiedades

de un arbusto de sauce africano *Combretum caffrum* Kuntze (Combretaceae), empleado en la etnobotánica para curar la anemia, se aislaron los principios activos y se realizaron ensayos contra líneas P388 de leucemia linfocítica, encontrando considerable actividad antitumoral. Una fracción que contenía como principio activo una nueva combretastatina denominada CA-4 (**52**) (Figura 22), presentó una actividad poderosa como inhibidor del ensamblaje de microtúbulos ($IC_{50} = 2-3 \mu M$).¹⁹



52

Figura 22. Combretastatina A-4 (CA-4) aislada de la corteza de *Combretum caffrum*.

Estudiando aspectos farmacológicos de la CA-4, se identificó que interactúa sobre una diana conocida para compuestos con actividad anticancerígena, la tubulina.²⁰ El sitio de acción específico es identificado, gracias a la colchicina (**53**), un inhibidor natural de este heterodímero proteico; la cual se adecúa a las interacciones del bolsillo presente en la tubulina y por tanto, se conoce como sitio de unión de la colchicina.²¹ La colchicina presenta tres anillos contiguos necesarios para llevar a cabo la unión con la proteína, sin embargo, el anillo **A** (el grupo trimetoxibenceno) correspondiente es la región reconocida como farmacóforo de la molécula.²² Por tal razón, muchos de los inhibidores de la tubulina, asociados al mecanismo de acción a través del sitio de unión de la colchicina, presentan esta región estructural, el anillo aromático sustituido con tres grupos metoxilos. De estos compuestos que interactúan con el sitio de acción de la colchicina, se destacan la podofilotoxina (**54**), la steganacina (**55**) y la fenstatina (**56**); todos estos presentan la región aromática trimetoxilada²³ (Figura 23).

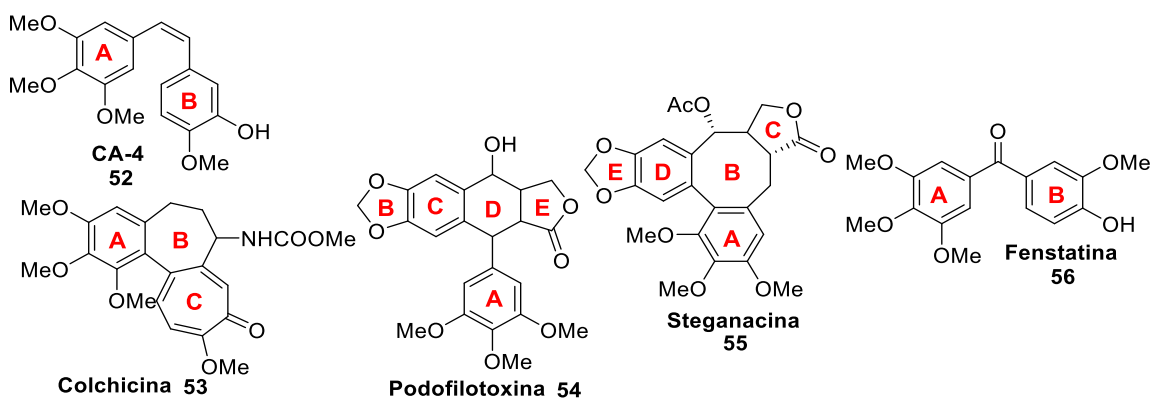


Figura 23. Inhibidores de tubulina en el sitio de unión de la colchicina.

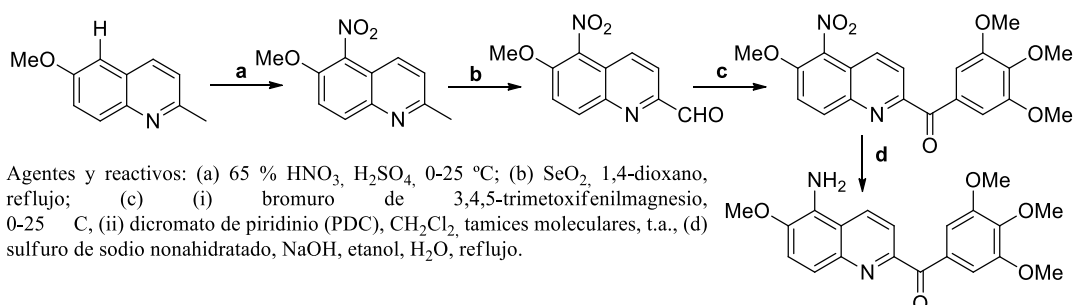
De este modo, es posible resaltar las características estructurales de la CA-4, poniendo en evidencia la necesidad de la región aromática con los tres metoxilos, anillo **A**, la co-planaridad de los anillos, y la disposición *cis* entre estos (aunque el derivado *trans* también presenta actividad citotóxica).²⁴ De igual forma y como un continuo desafío hacia la obtención de nuevos compuestos líderes, entre la química orgánica sintética y las ciencias biológicas, se han generado cientos de análogos de la CA-4, buscando potencializar su actividad biológica y conservando sus características de farmacóforo reconocidas. Por tanto, se ha mantenido el anillo **A** y la restricción de su conformación, obteniendo nuevas series de moléculas con potencial actividad. De éstas se destacan, los triazoles,²⁵ las chalconas,²⁶ los índoles,²⁷ oxazolidinas,²⁸ quinolinas,²⁹ entre otras, como principales derivados de la CA-4. Entre estas familias de derivados de la CA-4, las quinolinas representan un importante objetivo molecular debido a su intrínseca actividad, incluso como antitumorales.²⁰

1.1.2. Derivados (tetrahidro)quinolínicos con el fragmento A de la CA-4

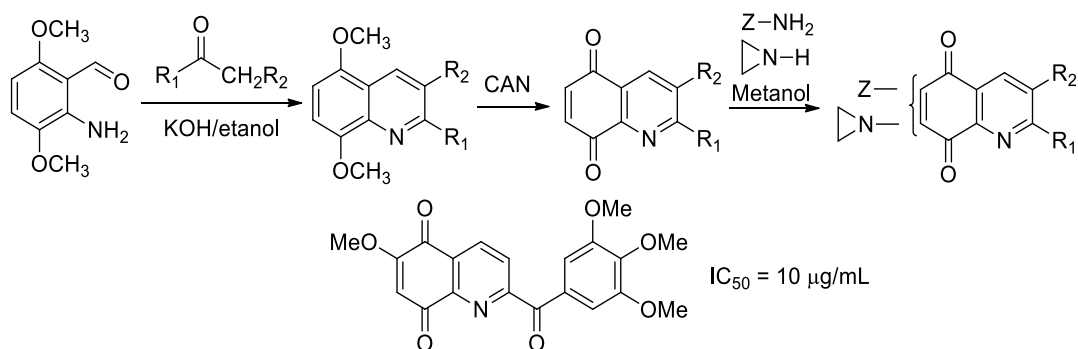
Los compuestos (tetrahidro)quinolínicos han sido estructuras relevantes en la construcción de híbridos moleculares activos contra *Plasmodium falciparum*.³⁰ Por lo cual se podría intuir que la unión covalente entre este reconocido farmacóforo y otros fragmentos moleculares de interés biológico, potencializaría su aplicación en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos contra células cancerígenas.

En la búsqueda de nuevas THQs y Qs con actividad antitumoral, se ha llevado a cabo un acercamiento basado en el fragmento, incluyendo el anillo **A** de la CA-4, en la posición de la Q, obteniendo potentes inhibidores ($IC_{50} = 0.4 \text{ nm}$) del crecimiento de líneas celulares de cáncer de pulmón, de colon, de estómago y epidérmicas.³⁰ Sin embargo, su preparación presenta una desventaja en su desarrollo sintético, llevando a cabo la obtención de los derivados a través de cinco a seis etapas de reacción (Esquema 27).

Las quinolinas que presentan el C-2 sustituido con el trimetoxi-benzoilo han sido igualmente objeto de estudio con algunas modificaciones en el esqueleto del anillo quinolínico. Skibo y col. sintetizaron una nueva serie de quinolindionas, introduciendo al anillo A de la combretastatina en la posición C-2 (Esquema 28). Uno de los derivados resultó ser inhibidor selectivo de la angiogénesis y por tanto, útil en posteriores aplicaciones como agentes atitumorales.³¹



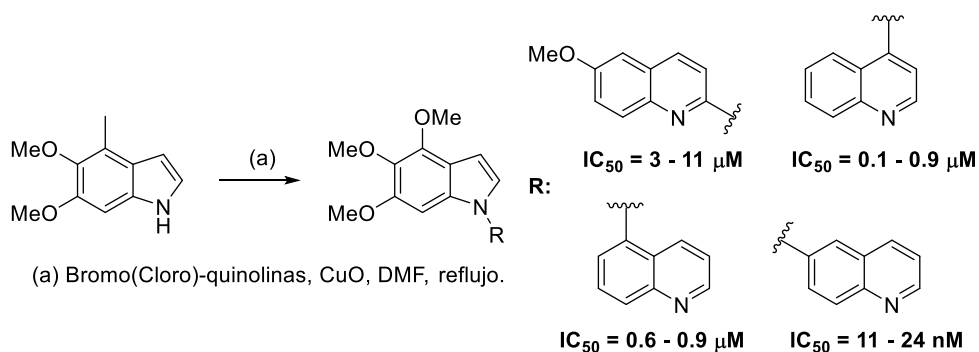
Esquema 27. Síntesis de 5-amino-2-aroilquinolinas con actividad antitumoral.



Esquema 28. Síntesis de quinolindionas con el fragmento trimetoxibenzoilo.

Los cambios en las regiones modificables o no esenciales de la CA-4 han llevado a los químicos orgánicos a obtener derivados trimetoxilados, incluyendo estos grupos funcionales en el esqueleto principal del indol.

De la misma forma este mantiene las características del anillo **A** de la CA-4, variando la región **B**. Estas variaciones fueron llevadas a cabo, introduciendo el esqueleto de la quinolina en diversas orientaciones sobre el NH del indol (Esquema 29), obteniendo derivados con IC_{50} por el orden de 11 nM contra células de cáncer de estómago, KB-VIN10.



Esquema 29. Síntesis de indolo-quinolinas trimetoxi sustituidas.

Es así como se evidencia la importancia de estas dos unidades en la estructura molecular de un potencial inhibidor del crecimiento células cancerígenas. Por tanto, en nuestro estudio se consideró la síntesis de los derivados (tetrahidro)quinolin-CA-4anilloA, para su posterior evaluación como agentes citotóxicos.

2. Parte experimental

2.1. Generalidades

Todos los materiales de partida empleados y técnicas utilizadas para este capítulo fueron iguales que los empleados en el capítulo I.

2.2. Síntesis de híbridos (tetrahidro)quinolina-combretastatina A-4, estudio de su obtención bajo condiciones de Química Verde

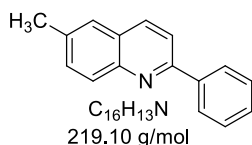
2.2.1. Metodología general

En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron equimolarmente la arilamina (**1**) y el benzaldehído de partida (**4**) fue disuelta en acetonitrilo (MeCN) (50 mL) a temperatura ambiente en agitación hasta completa formación de la *N*-aldimina (1-4 h). A esta solución se adicionó el etil vinil éter (EVE) (2.7 mmol) a través de un goteo continuo durante 30 min. y posteriormente el nitrato amónico de Cerio (CAN) por porciones durante 1 h, todo bajo agitación vigorosa. Después de la conversión total de los materiales de partida, según CCF, se adicionó agua lentamente y se realizó la extracción con acetato de etilo (2x50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado a través de columna cromatográfica empleando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil éter de petróleo:acetato de etilo, con aumento de gradiente de polaridad, obteniendo la nueva serie de 2-fenilquinolinas (**5a-r**) (Tabla 8).

Tabla 8. Síntesis de nuevas 2-aryl-quinolinas sustituidas.

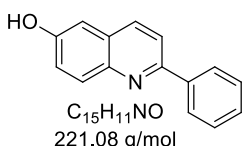
Entrada	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Q
1	H	H	CH ₃	H	H	H	5a
2	H	H	OH	H	H	H	5b
3	H	H	OMe	H	OMe	OMe	5c
4	H	H	N ₂ O	OMe	OMe	H	5d
5	N ₂ O	H	H	OMe	OMe	H	5e

6	H	H	OMe	OMe	OH	H	<u>5f</u>
7	H	OMe	OMe	H	OH	OMe	<u>5g</u>
8	H	OMe	OMe	OMe	OMe	H	<u>5h</u>
9	H	-O-CH ₂ -O-		OMe	OMe	H	<u>5i</u>
10	H	H	H	OMe	OMe	OMe	<u>5j</u>
11	H	H	CH ₃	OMe	OMe	OMe	<u>5k</u>
12	H	H	CH ₂ CH ₃	OMe	OMe	OMe	<u>5l</u>
13	H	H	OH	OMe	OMe	OMe	<u>5m</u>
14	H	H	OMe	OMe	OMe	OMe	<u>5n</u>
15	H	H	F	OMe	OMe	OMe	<u>5o</u>
16	H	H	N ₂ O	OMe	OMe	OMe	<u>5p</u>
17	H	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	<u>5q</u>
18	H	-O-CH ₂ -O-		OMe	OMe	OMe	<u>5r</u>



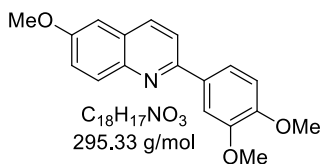
2-Fenil-6-metilquinolina (5a).

En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.22 g (2.44 mmol) de *p*-toluidina y 0.25 g (2.44 mmol) de benzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.21 g (2.93 mmol) de EVE y 0.13 g (0.24 mmol) de CAN. Después de 7 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.34 g (1.55 mmol, 69 %) de **5a** como un sólido beige, *R*_f: 0.4 (4:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 63-65 °C; IR (KBr): 3024, 1589, 1018 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2.55 (3H, s, 6-CH₃), 7.44-7.48 (1H, m, 4-H_{Ar}), 7.54 (3H, m, 4-H, 3-H y 7-H), 7.58 (1H, s, 5-H), 7.83 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 8-H), 8.12 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, 2-H_{Ar} y 4-H_{Ar}), 8.15 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 21.7, 119.1, 126.4, 127.3, 127.6, 128.9, 129.2, 129.4, 132.1, 136.2, 136.3, 139.9, 146.9, 156.6; Anal. calculado para C₁₆H₁₃N: C, 87.64; H, 5.98; N, 6.39.



6-Hidroxi-2-fenilquinolina (5b).

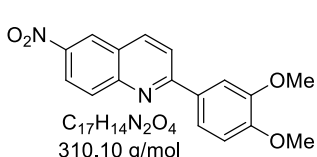
En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.28 g (2.26 mmol) de *p*-aminofenol y 0.24 g (2.26 mmol) benzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.16 g (2.71 mmol) de EVE y 0.12 g (0.226 mmol) de CAN. Después de 6 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.35 (1.58 mmol, 70 %) de **5b** como un sólido blanco; *R_f*: 0.3 (4:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 85-87 °C; IR (KBr): 3045, 2548, 1620, 1234 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.18 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, 5-H), 7.34 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 7-H), 7.46 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, 4-H_{Ar}), 7.52 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}), 7.93 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, 8-H), 8.00 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 3-H), 8.21 (3H, t, *J* = 7.8 Hz, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar} y 4-H), 10.05 (1H, s, OH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 108.2, 118.7, 122.3, 126.8, 128.4, 128.8, 129.0, 130.7, 135.3, 139.0, 142.8, 152.9, 155.6; CG-EM (IE, 70 eV): *t_R* = 26.454 min., *m/z* (%) 221 (M⁺, 100), 191 (10), 165 (5); Anal. calculado para C₁₅H₁₁NO: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33.



2-(3,4-Dimetoxifenil)-6-metoxiquinolina (5c).

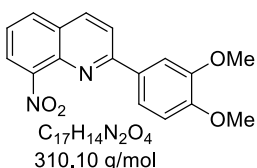
En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.26 g (2.13 mmol) de *p*-anisidina y 0.42 g (2.13 mmol) 3,4-dimetoxibenzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.18 g (2.55 mmol) de EVE y 0.12 g (0.213 mmol) de CAN. Después de 6 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.32 (1.08 mmol, 64 %) de **(5c)** como um sólido blanco, *R_f*: 0.4 (4:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 128-130 °C; IR (KBr); 3379, 2839, 1512, 1466, 1234, 1142, 1034, 833 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3.93 (3H, s, 4-OCH₃Ar), 3.95 (3H, s, 3-OCH₃Ar), 4.04 (3H, s, 6-OCH₃), 6.61 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 5-H_{Ar}), 6.78 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 6-H_{Ar}), 6.97 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 4-H), 7.07 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, 5-H), 7.37 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 7-H), 7.61 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 3-H), 7.79 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 8-H), 7.83 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, 2-H_{Ar}); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 55.6, 56.1, 105.1, 110.1, 111.0, 114.2, 114.9, 118.9, 119.7, 119.9,

122.3, 127.9, 130.9, 132.7, 135.5, 149.4, 150.1, 157.5; Anal. calculado para $C_{18}H_{17}NO_3$: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74.



2-(3,4-Dimetoxifenil)-6-nitroquinolina (5d).

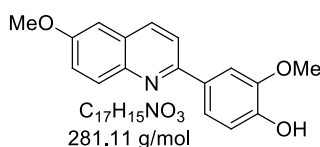
En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.22 g (1.6 mmol) de *p*-nitroanilina y 0.27 g (1.6 mmol) 3,4-dimetoxibenzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.14 g (1.9 mmol) de EVE y 0.09 g (0.2 mmol) de CAN. Después de 8 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.34 (1.10 mmol, 68 %) de 5d sólido amarillo; *Rf*: 0.4 (2:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 167-169 °C; IR (KBr): 2931, 2839, 1605, 1512, 1150, 843 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.86 (3H, s, 4-OMe_{Ar}), 3.91 (3H, s, 3-OMe_{Ar}), 7.13 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 6-H_{Ar}), 7.93-7.89 (1H, m, 5-H_{Ar}), 7.93 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 2-H_{Ar}), 8.17 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, 8-H), 8.33 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 3-H), 8.42 (1H, dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 7-H), 9.00 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, 5-H), 8.69 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 4-H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 55.7, 110.5, 111.7, 119.4, 120.2, 121.1, 123.1, 124.9, 125.6, 130.2, 130.6, 139.0, 144.4, 149.1, 149.7, 151.3, 159.2; CG-EM (IE, 70 eV): *t_R* = 44.258 min., *m/z* (%) 310 (M^{+} , 100), 280 (10), 221 (15); Anal. calculado para $C_{17}H_{14}N_2O_4$: C, 65.80; H, 4.55; N, 9.03.



2-(3,4-Dimetoxifenil)-8-nitroquinolina (5e).

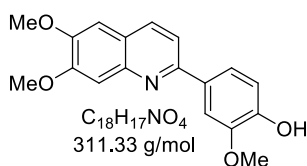
En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.22 g (1.6 mmol) de *o*-nitroanilina y 0.27 g (1.6 mmol) 3,4-dimetoxibenzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.14 g (1.9 mmol) de EVE y 0.09 g (0.2 mmol) de CAN. Después de 10 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.27 g (0.87 mmol, 54 %) de 5e sólido amarillo; *Rf*: 0.4 (2:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 132-133 °C; IR (KBr): 2931, 2839, 1605, 1512, 1120, 809 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.96 (3H, s, OMe_{Ar}), 4.02 (3H, s, OMe_{Ar}), 6.66 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, 2-H_{Ar}), 6.72 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 5-H_{Ar}), 6.79 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 6-H_{Ar}), 6.96

(1H, d, $J = 8.4$ Hz, 3-H), 7.54-7.49 (1H, m, 5-H), 7.98-7.97 (1H, m, 6-H), 8.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 4-H), 8.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 7-H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 40.2, 110.5, 119.2, 120.7, 124.4, 125.4, 127.9, 130.5, 131.7, 132.9, 136.6, 139.5, 143.3, 147.6, 149.5, 151.3, 158.31; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 42.993$ min., m/z (%): 310 (M^+ , 100), 263 (25), 223 (10); Anal. calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65.80; H, 4.55; N, 9.03.



2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxiquinolina (5f).

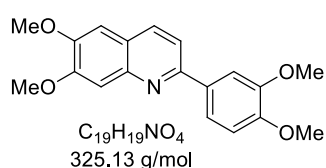
En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.22 g (1.78 mmol) *p*-anisidina y 0.27 g (1.78 mmol) vainillina en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.15 g (2.1 mmol) de EVE y 0.08 g (0.178 mmol) de CAN. Después de 6 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.33 g (1.17 mmol, 67 %) de 5f sólido blanco; *Rf*: 0.4 (3:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 178-180 °C; IR (KBr): 3178 (br), 1666, 1589, 1512, 1466, 1265, 1173, 864 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.94 (3H, s, 3- OCH_3 Ar), 4.03 (3H, s, 6- OCH_3), 5.97 (1H, br. s, OH), 7.03 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 5- H_{Ar}), 7.08 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, 5-H), 7.37 (1H, dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 7-H), 7.56 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 6- H_{Ar}), 7.79 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 3-H), 7.83 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 2- H_{Ar}), 8.04 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, 8-H), 8.08 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 4-H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 55.7, 56.2, 105.2, 109.8, 114.6, 119.1, 120.6, 122.4, 127.9, 130.9, 132.3, 135.6, 144.3, 146.9, 147.1, 154.9, 157.5; Anal. calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98.



2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-6,7-dimetoxiquinolina (5g).

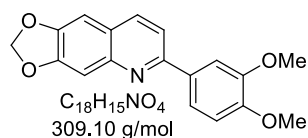
En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.24 g (1.61 mmol) de 3,4-dimetoxianilina y 0.24 g (1.61 mmol) de vainillina en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.14 g (1.9 mmol) de EVE y 0.09 g (0.161 mmol) de CAN. Después de 7 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.28 g (0.90 mmol, 57 %) de 5g sólido blanco; *Rf*: 0.4 (3:1, éter de petróleo/acetato de

etilo); P.f.: 165-168 °C; IR (KBr): 3425, 2947, 1605, 1512, 1466, 1342, 1250, 849 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3.85 (1H, s, br, 4-H_{Ar}), 4.00 (3H, s, 6-OCH₃), 4.01 (3H, s, 7-OCH₃), 4.04 (3H, s, 3-OCH_{3Ar}), 7.01 (1H, d, J = 8.3 Hz, 5-H_{Ar}), 7.04 (1H, s, 8-H), 7.50 (1H, s, 5-H), 7.53 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 6-H_{Ar}), 7.67 (1H, d, J = 8.5 Hz, 3-H), 7.79 (1H, d, J = 1.7 Hz, 2-H_{Ar}), 8.01 (1H, d, J = 8.5 Hz, 4-H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 56.1, 56.1, 56.2, 105.1, 108.1, 109.8, 114.6, 117.0, 120.6, 122.5, 132.3, 135.1, 145.08, 146.9, 147.1, 149.4, 152.6, 155.2; Anal. calculado para C₁₈H₁₇NO₄: C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50.



2-(3,4-Dimetoxifenil)-6,7-dimetoxiquinolona (5h).

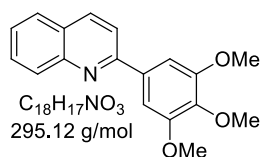
En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.23 g (1.54 mmol) de 3,4-dimetoxianilina y 0.23 g (1.54 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.13 g (1.85 mmol) de EVE y 0.08 g (0.154 mmol) de CAN. Después de 9 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.29 g (0.89 mmol, 59 %) de 5h sólido lila; R_f: 0.4 (3:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 174-176 °C; IR (KBr): 3070, 1635, 1205, 817 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3.93 (3H, s, 3-OCH_{3Ar}), 4.00 (3H, s, 4-OCH_{3Ar}), 4.03 (3H, s, 7-OCH₃), 4.05 (3H, s, 6-OCH₃), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz, 3-H), 7.02 (1H, s, 8-H), 7.48 (1H, s, 5-H), 7.58 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 6-H_{Ar}), 7.68 (1H, d, J = 8.5 Hz, 4-H), 7.80 (1H, d, J = 2.0 Hz, 2-H_{Ar}), 8.00 (1H, d, J = 8.4 Hz, 5-H_{Ar}); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 55.2, 56.0, 56.1, 56.2, 105.0, 108.2, 110.1, 111.0, 117.0, 119.8, 122.47, 132.9, 134.9, 145.2, 149.3, 149.4, 149.9, 152.5, 155.0; Anal. calculado para C₁₉H₁₉NO₄: C, 70.14; H, 5.89; N, 4.31.



6-(3,4-Dimetoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolona (5i).

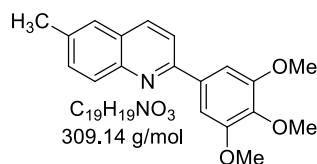
En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.22 g (1.62 mmol) de 3,4-metilendioxianilina y 0.25 g (1.62 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.14 g (1.94 mmol) de EVE y 0.09 g (0.162 mmol) de CAN. Después de 9 h de reacción,

se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.30 g (0.97 mmol, 61 %) de **5i** sólido blanco; *Rf*: 0.4 (3:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 128-130 °C; IR (KBr): 3379, 1635, 1121, 850 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3.94 (3H, s, 3-OCH_{3Ar}), 4.03 (3H, s, 4-OCH_{3Ar}), 6.08 (2H, s, -OCH₂O-), 6.96 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 4-H), 7.02 (1H, s, 8-H), 7.43 (1H, s, 5-H), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 6-H_{Ar}), 7.66 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 3-H), 7.78 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, 2-H_{Ar}), 7.95 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 5-H_{Ar}); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 55.4, 56.0, 101.7, 102.7, 106.0, 110.1, 111.0, 116.9, 119.8, 123.8, 132.7, 135.5, 146.4, 147.5, 149.3, 150.0, 150.8, 154.9; Anal. calculado para C₁₈H₁₅NO₄: C, 70.14; H, 5.89; N, 4.31.



2-(3,4,5-Trimetoxifenil)quinolina (5j**).**

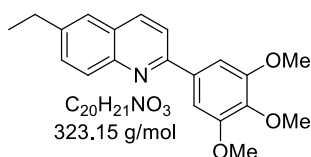
En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.16 g (1.69 mmol) de anilina y 0.33 g (1.69 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.15 g (2.03 mmol) de EVE y 0.09 g (0.169 mmol) de CAN. Después de 7 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CCF proporcionando 0.41 g (1.39 mmol, 82 %) de **5j** sólido amarillo; *Rf*: 0.35 (3:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 70-71 °C; IR (KBr): 2931, 1651, 2839, 1126, 800 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.92 (3H, s, 4-OCH_{3Ar}), 4.00 (6H, s, 3-OCH_{3Ar} y 5-OCH_{3Ar}), 7.39 (2H, s, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 7.52 (1H, ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 6-H), 7.73 (1H, ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 7-H), 7.86 - 7.79 (2H, m, 3-H y 5-H), 8.17 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H), 8.21 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 56.3, 61.1, 104.2, 104.8, 112.9, 118.9, 126.4, 127.2, 127.6, 129.4, 129.6, 129.8, 135.4, 136.9, 139.4, 148.2, 153.6, 157.1; CG-EM (IE, 70 eV): *t_R* = 32.472 min., *m/z* (%) 295 (M⁺, 100), 281 (40), 222 (40); Anal. calculado para C₁₈H₁₇NO₃: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74.



2-(3,4,5-Trimetoxifenil)-6-metilquinolina (5k**).**

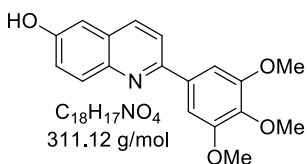
En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.17 g (1.62 mmol) de *p*-toluidina y 0.32 g (1.62 mmol) 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.14 g

(1.94 mmol) de EVE y 0.11 g (0.194 mmol) de CAN. Después de 7 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CCF proporcionando 0.37 g (1.20 mmol, 74 %) de **5k** sólido blanco; *Rf*: 0.4 (3:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 135-137 °C; IR (KBr): 2947, 2839, 1635, 1126, 842 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.54 (3H, s, 6-CH₃), 3.92 (3H, s, 4-OCH₃Ar), 3.99 (6H, s, 3-OCH₃Ar y 5-OCH₃Ar), 7.37 (2H, s, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 7.55 (1H, dd, *J* = 8.5 Hz, 1.9 Hz, 7-H), 7.57 (1H, br. s, 5-H), 7.78 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.05 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H), 8.11 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.7, 56.3, 61.1, 104.7, 113.1, 118.9, 126.4, 127.2, 129.8, 132.1, 135.6, 136.2, 139.2, 146.8, 153.6, 156.2; CG-EM (IE, 70 eV): *t*_R = 33.835 min., *m/z* (%) 309 (M⁺, 100), 293 (60), 236 (40); Anal. calculado para C₁₉H₁₉NO₃: C, 77.77; H, 6.19; N, 4.53.



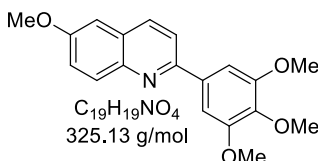
6-Etil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolina (5l**).**

En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.19 g (1.55 mmol) de *p*-etilanilina y 0.30 g (1.55 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.13 g (1.86 mmol) de EVE y 0.08 g (0.155 mmol) de CAN. Después de 6.5 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.36 g (1.11 mmol, 72 %) de **5l** aceite naranja; *Rf*: 0.4 (3:1, éter de petróleo/acetato de etilo); IR (KBr): 2947, 2839, 1620, 1126, 830 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.35 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH₃), 2.85 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 3.92 (3H, s, 4-OCH₃Ar), 4.00 (6H, s, 3-OCH₃Ar y 5-OCH₃Ar), 6.61 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, 5-H), 7.38 (2H, s, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 7.62-7.57 (1H, m, 7-H), 7.79 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.10 - 8.07 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, 8-H), 8.14 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.5, 28.6, 56.1, 60.8, 100.8, 119.1, 125.4, 126.6, 129.1, 130.5, 131.4, 135.6, 137.0, 142.7, 143.5, 152.9, 153.1; CG-EM (IE, 70 eV): *t*_R = 36.717 min., *m/z* (%) 323 (M⁺, 100), 308 (60), 250 (40); Anal. calculado para C₂₀H₂₁NO₃: C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33.



2-(3,4,5-Trimetoxifenil)-6-hidroxiquinolina (**5m**).

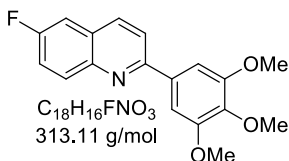
En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.18 g (1.61 mmol) de *p*-aminofenol y 0.31 g (1.61 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.09 g (1.93 mmol) de EVE y 0.09 g (0.161 mmol) de CAN. Después de 9 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.37 g (1.19 mmol, 75 %) de **5m** sólido beige; *Rf*: 0.4 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 73-75 °C; IR (KBr): 3350, 2839, 1605, 1126, 833 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.87 (3H, s, 4-OCH_{3Ar}), 3.94 (6H, s, 3-OCH_{3Ar} y 5-OCH_{3Ar}), 7.09 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, 5-H), 7.14 (1H, t, *J* = 3.2 Hz, 7-H), 7.33 - 7.28 (3H, m, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar} y OH), 7.74 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.02 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H), 8.06 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, 8-H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 56.1, 60.8, 100.8, 111.7, 119.8, 118.9, 125.2, 126.4, 130.5, 130.7, 137.8, 140.8, 151.6, 153.1, 155.2; CG-EM (IE, 70 eV): *t_R* = 40.834 min., *m/z* (%) 311 (*M*⁺, 100), 268 (10), 238 (30); Anal. calculado para $C_{18}H_{17}NO_4$: C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50.



2-(3,4,5-Trimetoxifenil)-6-metoxiquinolina (**5n**).

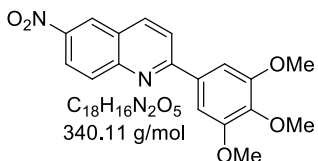
En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.19 g (1.54 mmol) de *p*-anisidina y 0.30 g (1.54 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.13 g (1.85 mmol) de EVE y 0.08 g (0.154 mmol) de CAN. Después de 7.5 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.40 g (1.23 mmol, 80 %) de **5n** sólido lila; *Rf*: 0.4 (2:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 143-142 °C; IR (KBr): 2947, 2839, 1588, 1110, 840 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.91 (3H, s, 6-OCH₃), 3.94 (3H, s, 4-OCH_{3Ar}), 3.99 (6H, s, 3-OCH_{3Ar} y 5-OCH_{3Ar}), 7.09 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, 5-H), 7.35 (2H, s, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 7.38 (1H, dd, *J* = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 7-H), 7.78 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.06 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, 8-H), 8.10 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 55.6, 56.1, 56.3, 104.2, 104.4, 104.9, 106.7, 114.1, 114.9, 119.2, 122.5, 128.1, 131.0, 135.5, 135.6, 144.2,

153.5, 154.7, 157.6; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 40.555 min., m/z (%) 325 (M^+ , 100), 310 (60), 252 (30); Anal. calculado para $C_{19}H_{19}NO_4$: C, 70.14; H, 5.89; N, 4.31.



6-Fluor-2-(3,4,5-Trimetoxifenil)quinolina (5o).

En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.18 g (1.60 mmol) de *p*-fluoranilina y 0.31 g (1.60 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.14 g (1.92 mmol) de EVE y 0.09 g (0.160 mmol) de CAN. Después de 5 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.32 g (1.02 mmol, 65 %) de 5o aceite naranja; R_f : 0.4 (2:1, éter de petróleo/acetato de etilo); IR (KBr): 2980, 2839, 1628, 1150, 845 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.97 (3H, s, 4-OCH_{3Ar}), 4.14 (6H, s, 3-OCH_{3Ar} y 5-OCH_{3Ar}), 7.51 (2H, s, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 5-H), 7.63 (1H, ddd, J = 9.1, 8.4, 2.9 Hz, 7-H), 7.99 (1H, d, J = 9.1 Hz, 3-H), 8.29 (1H, d, J = 9.1 Hz, 8-H), 8.30 (1H, d, J = 9.1 Hz, 4-H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 104.2, 104.6, 106.7, 110.5, 113.7, 115.7, 119.7, 131.7, 132.0, 135.1, 136.2, 143.5, 145.2, 153.4, 153.6; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 31.128 min., m/z (%) 313 (M^+ , 100), 294 (50), 240 (40); Anal. calculado para $C_{18}H_{16}FNO_3$: C, 69.00; H, 5.15; F, 6.06; N, 4.47.

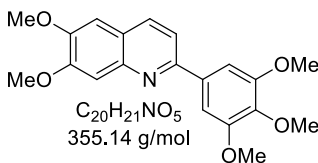


6-Nitro-2-(3,4,5-Trimetoxifenil)quinolina (5p).

En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.20 g (1.47 mmol) de *p*-nitroanilina y 0.29 g (1.47 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.13 g (1.76 mmol) de EVE y 0.08 g (0.147 mmol) de CAN. Después de 9 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CCF proporcionando 0.25 g (0.73 mmol, 50 %) de 5p sólido amarillo; R_f : 0.4 (1:2, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 158-160 °C; IR (KBr): 2931, 2839, 1605, 1512 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.76 (3H, s, 4-OCH_{3Ar}), 3.87 (6H, s, 3-OCH_{3Ar} y 5-OCH_{3Ar}), 7.61 (2H, s, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 8.19 (1H, d, J = 7.6 Hz, 3-H), 8.39 (2H, m, 5-H y 7-H), 8.71 (1H, d, J = 7.6 Hz, 4-H), 8.29 (1H, m, 8-H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 56.2, 60.3,

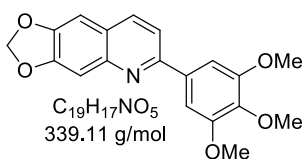
105.1, 120.7, 123.2, 125.0, 125.9, 130.1, 130.8, 133.2, 139.9, 144.6, 149.6, 153.4, 159.2; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 50.310 min., m/z (%) 340 (M^{+} , 100), 297 (10), 267 (12); Anal. calculado para $C_{18}H_{16}N_2O_5$: C, 70.14; H, 5.89; N, 8.23.

6,7-Dimetoxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolina (5q).



En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.21 g (1.41 mmol) de 3,4-dimetoxianilina y 0.28 g (1.41 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en MeCN. Posteriormente se

adicionaron por goteo 0.12 g (1.69 mmol) de EVE y 0.08 g (0.141 mmol) de CAN. Después de 7 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.30 g (0.84 mmol, 60 %) de 5q sólido lila; R_f : 0.4 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 183-185 °C; IR (KBr): 2990, 1589, 1280, 817 cm^{-1} ; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 3.90 (3H, s, 4- OCH_{3Ar}), 3.99 (6H, s, 3- OCH_{3Ar} y 5- OCH_{3Ar}), 4.01 (3H, s, 6- OCH_3), 4.05 (3H, s, 7- OCH_3), 7.05 (1H, s, 8-H), 7.33 (2H, s, 2- H_{Ar} y 6- H_{Ar}), 7.49 (1H, s, 5-H), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz, 3-H), 8.03 (1H, d, J = 8.4 Hz, 4-H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 56.1, 56.2, 56.3, 61.1, 104.4, 104.9, 108.3, 117.2, 122.7, 135.0, 135.7, 138.9, 145.2, 149.7, 152.6, 153.5, 155.1; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 44.5 min, m/z (%) 355 (M^{+} , 100), 324 (10), 296 (5); Anal. calculado para $C_{20}H_{21}NO_5$: C, 67.59; H, 5.96; N, 3.94.



6-(3,4,5-Trimetoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolina (5r).

En un reactor Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.21 g (1.41 mmol) de 3,4-metilendioxianilina y 0.28 g (1.41 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en MeCN. Posteriormente se adicionaron por goteo 0.13 g (1.77 mmol) de EVE y 0.08 g (0.141 mmol) de CAN. Después de 9 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 0.28 g (0.82 mmol, 57 %) de 5r sólido; R_f : 0.4 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 166-168 °C; IR (KBr): 2989, 1610, 1150, 821 cm^{-1} ; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 3.91 (6H, s, 3- OCH_{3Ar} y 5- OCH_{3Ar}), 4.05 (3H, s, 4- OCH_3 Ar), 6.56 (2H, s, - OCH_2O -), 6.78 (1H, d, J = 8.5 Hz, 3-H), 7.02 (1H, s, 8-H), 7.33 (2H, s, 2- H_{Ar} y 6- H_{Ar}),

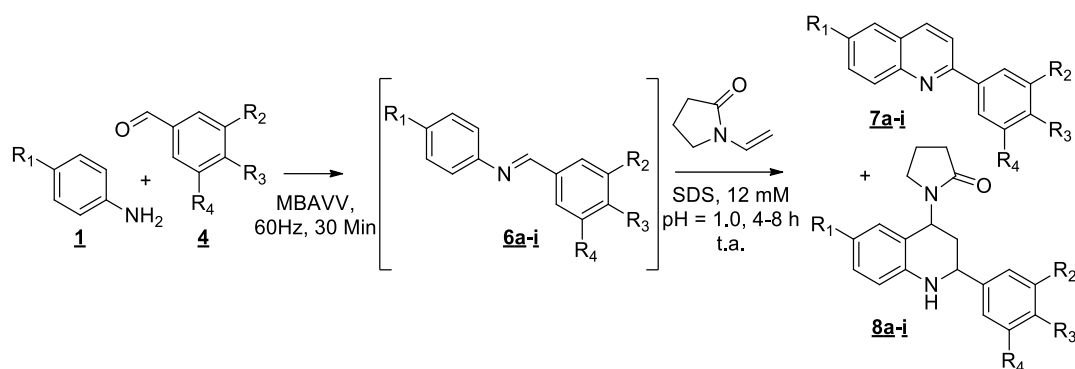
7.43 (1H, s, 5-H), 7.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 4-H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 56.2, 60.6, 101.8, 102.2, 109.2, 112.9, 119.1, 123.3, 132.7, 135.7, 138.5, 146.3, 150.8, 153.5, 154.3, 154.9; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 42.108$ min, m/z (%) 339 (M^+ , 100), 308 (10), 277 (5), 172 (100); Anal. calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 67.25; H, 5.05; N, 4.13.

2.3.Desarrollo de nuevos parámetros verdes de reacción, hacia la obtención de híbridos (tetrahidro)quinolina-combretastatina A-4

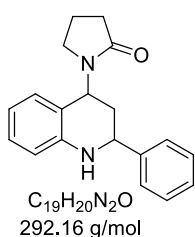
2.3.1. Metodología general

Inicialmente se dispuso la anilina (**1**) y el benzaldehído (**4**) respectivo en una relación molar 1.0:1.1, respectivamente, en una cápsula (4.2 mL de capacidad) de teflón, empleando como cuerpo molidor una esfera de acero de masa 0.43 g y diámetro 0.5 mm. El recipiente fue sellado y se ajustó a un molino de bolas de alta velocidad de vibración (MBAVV), empleando la máxima frecuencia, 60 Hz. Después de 30 minutos de reacción, el crudo fue lavado con hexano y filtrado. El sólido obtenido fue caracterizado como la imina de interés. Posteriormente, en un balón fondo redondo de 100 mL, se adicionaron 50 mL de SDS, 12 mM y pH = 1.0, la imina y la *N*-vinilpirrolidona (NVP), en relación molar 1.0:1.2, respectivamente. Después de culminada la reacción, conversión completa de la imina, la mezcla fue tratada con acetato de etilo (2x50 mL), la fase orgánica fue colectada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo fue purificado por columna cromatográfica, usando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas pertinentes de éter de petróleo:acetato de etilo como fase móvil, obteniendo las THQs y Qs puras, para su posterior elucidación estructural (Tabla 9).

Tabla 9. Síntesis de las nuevas 2-aril-THQs sustituidas empleando parámetros eco-amigables.



Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Q:THQ	Relación Q:THQ
1	H	H	H	H	<u>7a:8a</u>	0:1
2	CH ₃	H	H	H	<u>7b:8b</u>	1:3
3	OH	H	H	H	<u>7c:8c</u>	1:2
4	H	OMe	OMe	OMe	<u>7d:8d</u>	1:2
5	CH ₃	OMe	OMe	OMe	<u>7e:8e</u>	1:3
6	CH ₂ CH ₃	OMe	OMe	OMe	<u>7f:8f</u>	1:6
7	OMe	OMe	OMe	OMe	<u>7g:8g</u>	1:3
8	F	OMe	OMe	OMe	<u>7h:8h</u>	1:3
9	N ₂ O	OMe	OMe	OMe	<u>7i:8i</u>	1:1.5

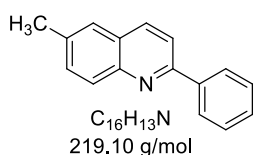


2-Fenil-4-(2'-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (8a).

En un balón de 100 mL fondo redondo, se mezclaron 50 mL de SDS acuoso 12 mM a pH = 1, con 0.31 g (1.71 mmol) de *N*-bencilidenanilina (6a) y (0.22 g) 2.05 mmol de NVP en agitación vigorosa. Después de 7 h de reacción, se extrajo y se purificó, obteniendo 0.25 g (0.85 mmol, 50 %) de 7a como un sólido blanco; *R*_f: 0.4 (1:2, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.; 223-224 °C; IR (KBr): 3317, 3024, 2916, 1666 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.08 – 1.82 (4H, m, 3-H y 4'-H) , 2.44 – 2.23 (2H, m, 3'-H), 3.01 (1H, dt, *J* = 9.3, 6.8 Hz, 5'-H), 3.21 (1H, dd, *J* = 16.3, 7.6 Hz, 5'-H), 4.59 (1H, dd, *J* = 11.3, 2.1 Hz, 2-H), 5.47 (1H, dd, *J* = 11.9, 5.5 Hz, 4-H), 6.05 (1H, s, NH), 6.57 – 6.52 (1H, m, 7-H) , 6.67 (1H, m, 5-H) , 6.70 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 8-

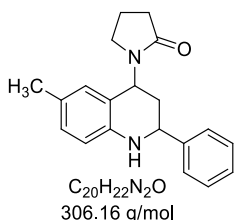
H), 6.96 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, 6-H) , 7.32 – 7.27 (1H, m, 4- H_{Ar}), 7.37 (2H, dd, $J = 13.5$, 5.8 Hz, 3- H_{Ar} y 5- H_{Ar}), 7.47 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, 2- H_{Ar} y 6- H_{Ar}). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 17.8, 30.8, 34.9, 41.7, 47.9, 55.1, 114.7, 116.3, 118.0, 125.8, 126.7, 127.4, 127.7, 128.4, 143.7, 146.6, 174.8; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 27.761$ min., m/z (%) 292 (M^+ , 5), 206 (100), 130 (60); Anal. calculado para $C_{19}H_{20}N_2O$: C, 78.05; H, 6.98; N, 6.33.

En un balón de 100 mL fondo redondo, se mezclaron 50 mL de SDS acuoso 12 mM a pH = 1, con 0.31 g (1.6 mmol) de *N*-bencilidenanilina y 0.22 g (1.96 mmol) de NVP en agitación vigorosa. Después de 7 h de reacción, se extrajo y se purificó, obteniendo dos fracciones:



2-Fenil-6-metilquinolina (7b).

Primera fracción, 0.1 g (0.46 mmol, 20 %) sólido beige. Su caracterización estructural, según los datos obtenidos de IR, CG-EM y RMN, fueron idénticos a los obtenidos para 5a, obtenido usando CAN y EVE.

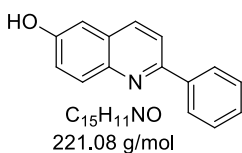


2-Fenil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (8b).

Segunda fracción, 0.30 g (0.98 mmol, 60 %) de 8b como un sólido blanco; R_f : 0.4 (1:2, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. 215-216 °C; IR (KBr): 3348, 3024, 2916, 1666 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.87 (1H, s, NH), 2.16 – 1.94 (4H, m, 3-H y 4'-H), 2.22 (3H, s, CH_3), 2.64 – 2.38 (1H, m, 3'-H), 3.30 – 3.13 (2H, m, 5'-H), 4.69 – 4.49 (1H, m, 2-H), 5.78 – 5.61 (1H, m, 4-H), 6.51 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 7-H), 6.68 (1H, s, 5-H), 6.88 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 8-H), 7.34 – 7.28 (1H, m, 4- H_{Ar}), 7.37 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, 3- H_{Ar} y 5- H_{Ar}), 7.43 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, 2- H_{Ar} y 6- H_{Ar}). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 18.3, 20.7, 31.5, 35.5, 42.5, 48.6, 56.6, 115.2, 118.9, 126.6, 127.2, 127.6, 128.0, 128.8, 129.0, 143.3, 143.7, 176.0; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 28.55$ min., m/z

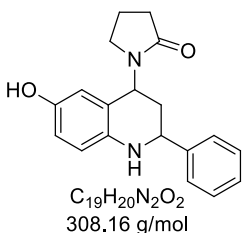
(%) 306 (M^{+} , 5), 220 (100), 144 (50); Anal. calculado para $C_{20}H_{22}N_2O$: C, 78.40; H, 7.24; N, 9.14.

En un balón de 100 mL fondo redondo, se mezclaron 50 mL de SDS acuoso 12 mM a pH = 1, con 0.32 g (1.62 mmol) de *N*-benciliden-4-hidroxianilina y 0.21 g (1.94 mmol) de NVP en agitación vigorosa. Después de 6 h de reacción, se extrajo y se purificó, obteniendo dos fracciones:



6-Hidroxi-2-fenilquinolina (7c).

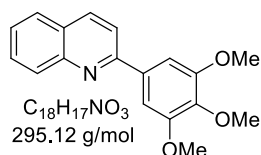
Primera fracción, 0.08 g (0.36 mmol, 15 %) sólido blanco. Su caracterización estructural, según los datos obtenidos de IR, CG-EM y RMN, fueron idénticos a los obtenidos para **5b**, obtenido usando CAN y EVE.



2-Fenil-6-hidroxi-4-(2'-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (8c).

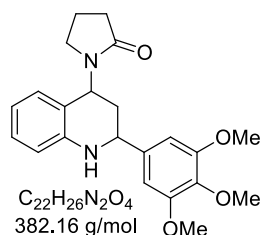
Segunda fracción, 0.18 g (0.58 mmol, 35 %) de **8c** como un sólido blanco; *R_f*: 0.4 (1:3, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 235-236 °C; IR (KBr): 3348, 3147, 2947, 1691 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.87 – 1.80 (1H, m, 4'-H), 1.95 – 1.88 (2H, m, 3'-H), 2.03 – 1.95 (1H, m, 4'-H), 2.33 (2H, t, *J* = 8.0 Hz, 5'-H), 3.05 – 2.96 (1H, m, 3-Ha), 3.22 (1H, dd, *J* = 16.7, 7.2 Hz, 3-Hb), 4.47 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, 2-H), 5.42 (1H, d, *J* = 5.9 Hz, 4-H), 5.45 (1H, s, NH), 6.20 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 5-H), 6.45 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 7-H), 6.52 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H), 7.28 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, 4-H_{Ar}), 7.35 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}), 7.46 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 8.49 (1H, s, OH); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 17.8, 30.9, 35.2, 41.8, 48.1, 55.7, 112.1, 115.2, 116.2, 119.3, 126.7, 127.3, 128.3, 139.4, 144.1, 148.8, 174.7; CG-EM (IE, 70 eV): *t_R* = 49.151 min., *m/z* (%) 308 (M^{+} , 8), 222 (100), 146 (60); Anal. calculado para $C_{19}H_{20}NO$: C, 74.00; H, 6.54; N, 9.08.

En un balón de 100 mL fondo redondo, se mezclaron 50 mL de SDS acuoso 12 mM a pH = 1, con 0.35 g (1.31 mmol) de *N*-(3,4,5-benciliden)anilina y 0.17 g (1.57 mmol) de NVP en agitación vigorosa. Después de 5 h de reacción, se extrajo y se purificó, obteniendo dos fracciones:



2-(3,4,5-Trimetoxifenil)quinolina (7d).

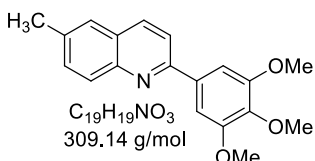
Primera fracción, 0.14 g (0.47 mmol, 28 %) sólido blanco. Su caracterización estructural, según los datos obtenidos de IR, CG-EM y RMN, fueron idénticos a los obtenidos para 5j, obtenido usando CAN y EVE.



2-(3,4,5-Trimetoxifenil)-4-(2'-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (8d).

Segunda fracción, 0.26 g (0.68 mmol, 52 %) de 8d como un sólido blanco; *Rf*: 0.4 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 205-206 °C; IR (KBr): 3456, 2947, 1682, 1126 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.14-1.97 (4H, m, 3-H y 4'-H), 2.58-2.40 (2H, m, 3'-H), 3.27-3.17 (2H, m, 5'-H), 3.83 (3H, s, 4-OCH₃), 3.87 (6H, s, 3-OCH₃ y 5-OCH₃), 4.54 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 2-H), 5.47 (1H, s, NH), 5.71 (1H, dd, *J* = 11.4, 6.2 Hz, 4-H), 6.62 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 5-H), 6.65 (2H, s, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 6.72 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, 7-H), 6.87 (1H, br. d, *J* = 7.6 Hz, 8-H), 7.07 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, 6-H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 18.2, 31.4, 35.6, 42.4, 48.5, 56.1, 56.7, 60.9, 102.9, 115.1, 118.4, 118.9, 126.8, 128.4, 137.2, 138.9, 145.8, 153.4, 176.0; CG-EM (IE, 70 eV): *t_R* = 67.430 min., *m/z* (%) 382 (*M*⁺, 8), 296 (100), 130 (40); Anal. calculado para C₂₂H₂₆N₂O₄: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32.

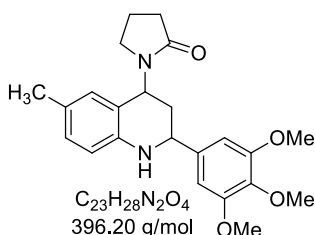
En un balón de 100 mL fondo redondo, se mezclaron 50 mL de SDS acuoso 12 mM a pH = 1, con 0.36 g (1.26 mmol) de 4-metil-*N*-(3,4,5-benciliden)anilina y 0.17 g (1.51 mmol) de NVP en agitación vigorosa. Después de 4 h de reacción, se extrajo y se purificó, obteniendo dos fracciones:



6-Metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolina (7e).

Primera fracción, 0.12 g (0.39 mmol, 23 %) sólido blanco.

Su caracterización estructural, según los datos obtenidos de IR, CG-EM y RMN, fueron idénticos a los obtenidos para 5k, obtenido usando CAN y EVE.



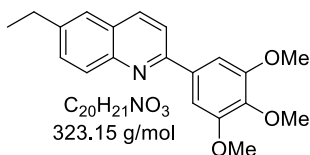
6-Metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-(2'-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (8e).

Segunda fracción, 0.33 g (0.83 mmol, 67 %) de 8e como un sólido blanco; *Rf*: 0.5 (1:2, éter de petróleo/acetato de etilo);

P.f.: 192-194 °C; IR (KBr): 3348, 2931, 1682, 1126 cm⁻¹;

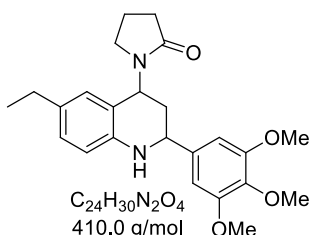
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.83 (1H, s, NH), 2.14 – 1.96 (4H, m, 3-H y 4'-H), 2.22 (3H, s, CH₃), 2.60 – 2.41 (2H, m, 3'-H), 3.29 – 3.16 (2H, m, 5-H'), 3.83 (3H, s, 4-OCH_{3Ar}), 3.87 (6H, s, 3-OCH_{3Ar} y 5-OCH_{3Ar}), 4.50 (1H, dd, *J* = 10.9, 2.7 Hz, 2-H), 5.69 (1H, dd, *J* = 11.5, 6.4 Hz, 4-H), 6.53 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H), 6.65 (2H, s, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 6.67 (1H, br. s, 5-H), 6.88 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 7-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 18.3, 20.7, 31.5, 35.8, 42.5, 48.6, 56.2, 56.9, 60.9, 103.0, 115.3, 119.1, 127.2, 127.9, 129.1, 137.2, 139.1, 143.6, 153.5, 176.1; CG-EM (IE, 70 eV): *t*_R = 82.293 min., *m/z* (%) 396 (M⁺, 10), 310 (100), 144 (20); Anal. calculado para C₂₃H₂₈N₂O₄: C, 69.67; H, 7.12; N, 7.07.

En un balón de 100 mL fondo redondo, se mezclaron 50 mL de SDS acuoso 12 mM a pH = 1, con 0.36 g (1.22 mmol) de 4-etil-*N*-(3,4,5-benciliden)anilina y 0.16 g (1.46 mmol) de NVP en agitación vigorosa. Después de 4 h de reacción, se extrajo y se purificó, obteniendo dos fracciones:



6-Etil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolina (7f).

Primera fracción, 0.05 g (0.15 mmol, 10 %) sólido beige. Su caracterización estructural, según los datos obtenidos de IR, CG-EM y RMN, fueron idénticos a los obtenidos para **5l**, usando CAN y EVE.



6-Etil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-(2'-oxopirrolidinil)-

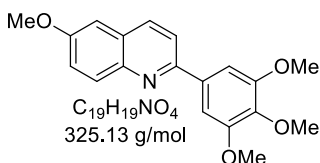
1,2,3,4-tetrahydroquinolina (8f**).**

Segunda fracción, 0.33 g (0.80 mmol, 66 %) de **8f** como un sólido blanco; *R_f*: 0.4 (1:2, éter de petróleo/acetato de etilo);

P.f.: 275-276 °C; IR (KBr): 3363, 2947, 1713, 1126 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.15 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH₃), 2.13 – 1.96 (4H, m, 3-H y 4'-H), 2.58 – 2.41 (4H, m, 3'-H y CH₂), 3.22 (2H, *J* = 9.8 Hz, 2'-H), 3.83 (3H, s, 4-OCH₃ Ar), 3.85 (6H, s, 3-OCH₃Ar y 5-OCH₃Ar), 4.51 (1H, dd, *J* = 10.9, 2.2 Hz, 2-H), 5.43 (1H, s, NH), 5.70 (1H, dd, *J* = 11.7, 6.1 Hz, 4-H), 6.56 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 7-H), 6.65 (2H, s, 2-H_{Ar}- y 6-H_{Ar}), 6.69 (1H, s, 5-H), 6.91 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 14.5, 18.0, 28.5, 31.3, 43.7, 46.3, 47.2, 48.7, 56.1, 60.8, 103.3, 121.0, 125.8, 129.5, 132.7, 134.2, 136.5, 153.0, 173.4; CG-EM (IE, 70 eV): *t_R* = 82.243 min., *m/z* (%) 410 (M⁺, 10), 324 (100), 158 (30); Anal. calculado para C₂₄H₃₀N₂O₄: C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82.

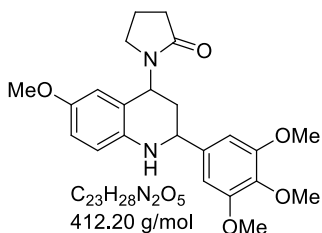
En un balón de 100 mL fondo redondo, se mezclaron 50 mL de SDS acuoso 12 mM a pH = 1, con 0.36 g (1.21 mmol) de 4-metoxi-*N*-(3,4,5-benciliden)anilina y 0.16 g (1.46 mmol) de NVP en agitación vigorosa. Después de 4 h de reacción, se extrajo y se purificó, obteniendo dos fracciones:



2-(3,4,5-Trimetoxifenil)-6-metoxiquinolina (7g**).**

Primera fracción, 0.11 g (0.34 mmol, 22 %) como un sólido lila. Su caracterización estructural, según los datos obtenidos de IR, CG-EM y RMN, fueron idénticos a los

obtenidos para **5n**, obtenido usando CAN y EVE.

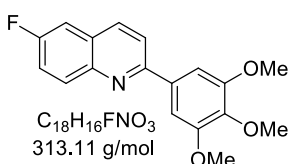


6-Metoxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-(2'-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (8g).

Segunda fracción, 0.25 g (0.61 mmol, 60 %) de **8g** como un sólido blanco; *Rf*: 0.4 (1:3, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 259-261 °C; IR (KBr): 3348, 2931, 1682, 1126

cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.72 (1H, br. s, NH), 2.16 – 1.96 (4H, m, 3-H y 4'-H), 2.58 – 2.39 (2H, m, 5-H'), 3.29 – 3.17 (2H, m, 3'-H), 3.72 (3H, s, OCH₃), 3.84 (3H, s, 4-OCH_{3Ar}), 3.86 (6H, d, *J* = 9.7 Hz, 3-OCH_{3Ar} y 5-OCH_{3Ar}), 4.51 – 4.43 (1H, m, 2-H), 5.71 (1H, dd, *J* = 11.8, 6.3 Hz, 4-H), 6.47 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 5-H), 6.58 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 8-H), 6.66 (2H, s, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 6.69 (1H, dt, *J* = 7.6, 3.9 Hz, 7-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 18.4, 31.5, 35.7, 42.5, 48.8, 56.0, 56.3, 57.1, 61.0, 103.1, 112.4, 114.6, 116.4, 120.4, 137.3, 139.1, 140.0, 140.0, 152.9, 153.5; CG-EM (IE, 70 eV): *t_R* = 82.330 min., *m/z* (%) 412 (M⁺, 15), 326 (100), 252 (12); Anal. calculado para C₂₃H₂₈N₂O₅: C, 66.97; H, 6.84; N, 6.79.

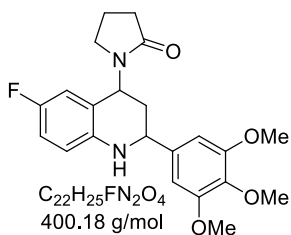
En un balón de 100 mL fondo redondo, se mezclaron 50 mL de SDS acuoso 12 mM a pH = 1, con 0.36 g (1.25 mmol) de 4-fluor-*N*-(3,4,5-benciliden)anilina y 0.17 g (1.50 mmol) de NVP en agitación vigorosa. Después de 4 h de reacción, se extrajo y se purificó, obteniendo dos fracciones:



6-Fluor-2-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolina (7h).

Primera fracción, 0.11 g (0.35 mmol, 22 %) de un sólido blanco. Su caracterización estructural, según los datos obtenidos de IR, CG-EM y RMN, fueron idénticos a los preparados para **5o**, usando CAN y EVE.

6-Fluor-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-(2'-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



(8h).

Segunda fracción, 0.28 g (0.70 mmol, 65 %) de **8h** como un

sólido blanco; *Rf*: 0.45 (1:3, éter de petróleo/acetato de etilo);

P.f; 260-261 °C; IR (KBr): 3352, 2931, 1675, 1126 cm⁻¹; RMN

¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.83 (1H, s, NH), 2.13 –

1.97 (4H, m, 3-H y 4'-H), 2.59 – 2.39 (2H, m, 3'-H), 3.22 (1H, ddd, *J* = 16.6, 9.6, 4.6

Hz, 5-H'), 3.83 (3H, s, 4-OCH_{3Ar}), 3.86 (6H, s, 3-OCH_{3Ar} y 5-OCH_{3Ar}), 4.49 (1H, dd,

J = 11.0, 2.5 Hz, 2-H), 5.68 (1H, dd, *J* = 11.5, 6.3 Hz, 4-H), 6.55 (1H, dd, *J* = 8.7, 4.7

Hz, 5-H), 6.60 (1H, dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 8-H), 6.64 (2H, s, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 6.79 (1H,

td, *J* = 8.3, 2.7 Hz, 7-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 18.3, 31.4, 35.3,

42.4, 48.6, 56.2, 57.0, 61.0, 103.0, 113.1 (d, *J* = 22.8 Hz), 115.3 (d, *J* = 22.8 Hz),

116.2 (d, *J* = 7.4 Hz), 120.5 (d, *J* = 6.0 Hz), 137.4, 138.7, 142.2, 153.5, 176.1. 156.4

(d, *J* = 236.6 Hz); CG-EM (IE, 70 eV): *t_R* = 73.801 min., *m/z* (%) 400 (M⁺, 10), 314

(100), 148 (20); Anal. calculado para C₂₂H₂₅FN₂O₄: C, 65.99; H, 6.29; F, 4.74; N,

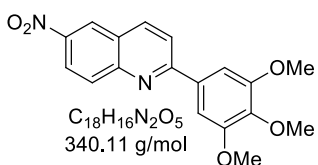
7.00.

En un balón de 100 mL fondo redondo, se mezclaron 50 mL de SDS acuoso 12 mM

a pH = 1, con 0.37 g (1.17 mmol) de 4-nitro-*N*-(3,4,5-benciliden)anilina y 0.16 g (1.41

mmol) de NVP en agitación vigorosa. Después de 4 h de reacción, se extrajo y se

purificó, obteniendo dos fracciones:



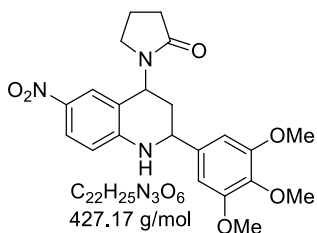
6-Nitro-2-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolina (7i).

Primera fracción, 0.08 g (0.23 mmol, 16 %) de un sólido

amarillo. Su caracterización estructural, según los datos de

IR, CG-EM y RMN, fueron idénticos a los obtenidos para

5p, usando CAN y EVE.



6-Nitro-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-(2'-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (8i**).**

Segunda fracción, 0.12 g (0.28 mmol, 24 %) de **8i** como un sólido amarillo; *Rf*: 0.4 (1:5, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.; 280-282 °C; IR (KBr): 3348, 2978, 1682, 1605, 1512 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.19 – 2.03 (4H, m, 3-H y 4'-H), 2.65 – 2.42 (2H, m, 3'-H), 3.28 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, 5'-H), 3.84 (3H, s, 4-OCH $_3$ Ar), 3.87 (6H, s, 3-OCH $_3$ Ar y 5-OCH $_3$ Ar), 4.65 (1H, dd, $J = 11.1, 2.8$ Hz, 2-H), 5.24 (1H, s, NH), 5.65 (1H, dd, $J = 12.1, 5.3$ Hz, 4-H), 6.58 (2H, s, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 6.61 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 8-H), 7.74 (1H, s, 5-H), 7.96 (1H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 7-H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 18.0, 31.3, 42.4, 46.3, 47.2, 48.7, 56.1, 60.8, 103.3, 114.5, 122.0, 125.3, 134.2, 136.4, 136.5, 151.7, 153.0, 173.4, 174.5; Anal. calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_6$: C, 61.82; H, 5.90; N, 9.83.

3. Resultados y discusión

La importancia de generar nuevos compuestos que presenten utilidad ante una problemática en salud, ha llevado a los químicos orgánicos a plantear estrategias, con el fin de potencializar la acción de moléculas de interés farmacéutico. Por tanto, en este capítulo se llevó a cabo la obtención de nuevos derivados tetrahidroquinolínicos con la inclusión de fragmentos de combretastatina (CA-4),

que se encuentra en ensayos clínicos contra cáncer. Para obtener los compuestos deseados se aplicó tanto el concepto de hibridación molecular como el de acercamiento basado en el fragmento, buscando obtener nuevos agentes antitumorales. La herramienta sintética empleada fue la reacción imino DA en su versión multicomponente, eje central de este documento, con alquenos activados como el etil vinil éter.

3.1. Construcción de híbridos quinolina-combretastatina A-4 vía reacción de imino DA

De acuerdo con los estudios realizados previamente hacia la obtención de compuestos que incluyan uno de los anillos de la CA-4, en especial el anillo **A**, relacionado con el sitio de unión de la colchicina, estas moléculas pueden ser de gran interés en estudios de actividad antitumoral. Por tanto, la estrategia diseñada para la síntesis de los híbridos quinolina-CA-4, tenía como objetivo ampliar la información de la relación estructura-actividad presente en la literatura, sobre los derivados de la CA-4 hacia la búsqueda de nuevas “balas químicas” útiles en la terapia contra el cáncer (Figura 24).

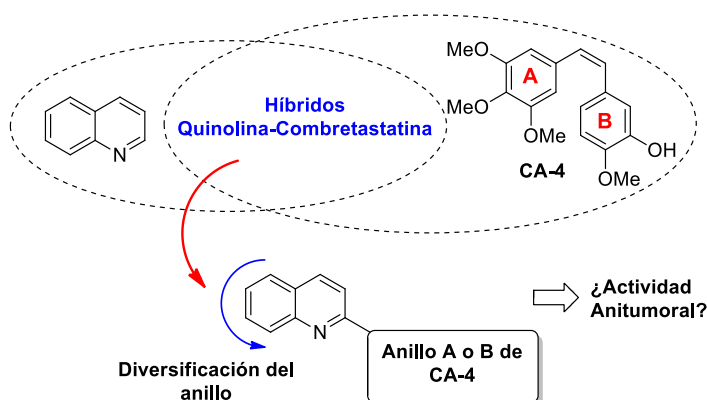
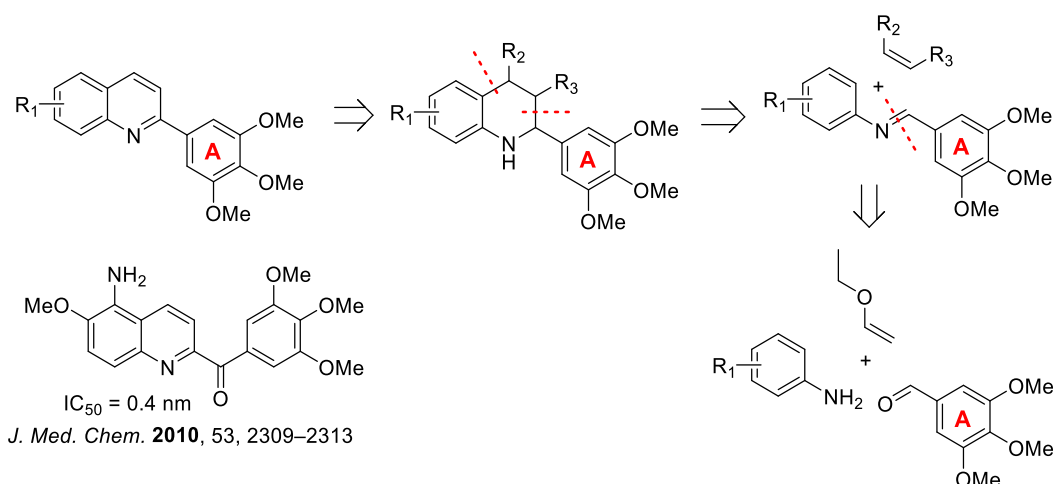


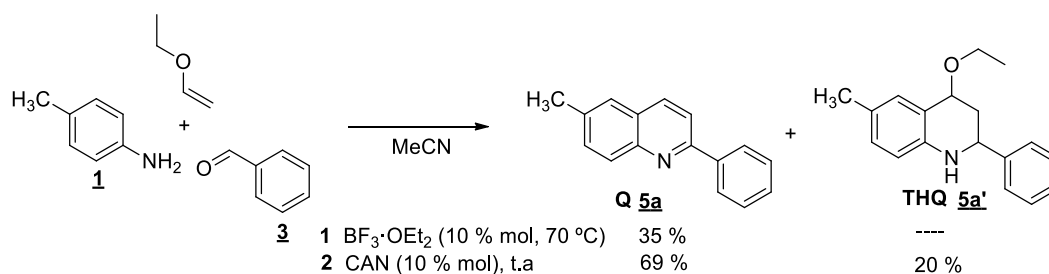
Figura 24. Diseño de nuevos derivados quinolínicos con el anillo **A** o **B** de la CA-4 en C-2.

Basándonos en un análisis retro-sintético de la estructura de los híbridos deseados, se seleccionó la reacción imina DA de tres componentes, entre el EVE, el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído y diversas anilinas (Esquema 30), lo cual ofreció una alta diversidad funcional en la serie.



Esquema 30. Análisis retro-sintético de la síntesis de quinolinas con el fragmento **A** de la CA-4.

Este esquema retro-sintético prevé la formación subsecuente *in situ*, de aldminas y THQs, donde se realizan diferentes procesos de adición-eliminación al grupo carbonilo del 3,4,5-trimetoxibenzal, cicloadición [4+2] y aromatización de la THQ formada. Es conocido que el proceso de aromatización (oxidación) de las THQs es promovido generalmente por diversos agentes oxidantes como el azufre¹⁶ y el DDQ.³² En nuestro estudio se compararon dos condiciones de reacción convencionales. Sin embargo, existen otras opciones como es el caso del CAN, [(NH₄)₂Ce(NO₃)₆], nitrato cérico amónico (IV) y el dieterato trifluoruro de boro (BF₃·OEt₂) (Esquema 31).



Esquema 31. Optimización de las condiciones de la reacción de cicloadición [4+2].

En el caso del BF₃·OEt₂ se observó un menor porcentaje (35 %) de obtención de **5a** y también se pudo observar la presencia de la THQ (20 %) correspondiente al

producto reducido después de 16 h de reacción. Algunas propuestas mecanísticas reportadas en la literatura plantean que este catalizador actúa como ácido de Lewis, interactuando con los pares electrónicos de la imina preformada. Esto busca disminuir la barrera $\text{HOMO}_{\text{dienófilo}}\text{-LUMO}_{\text{Dieno}}$ para formar el aducto (I).

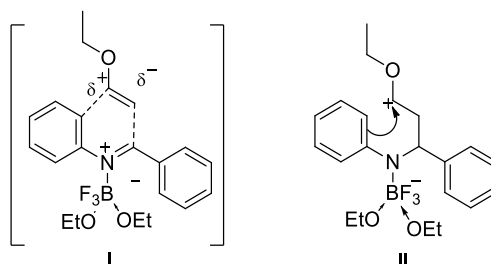


Figura 25. Interacción imina-EVE- $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ en el mecanismo de reacción.

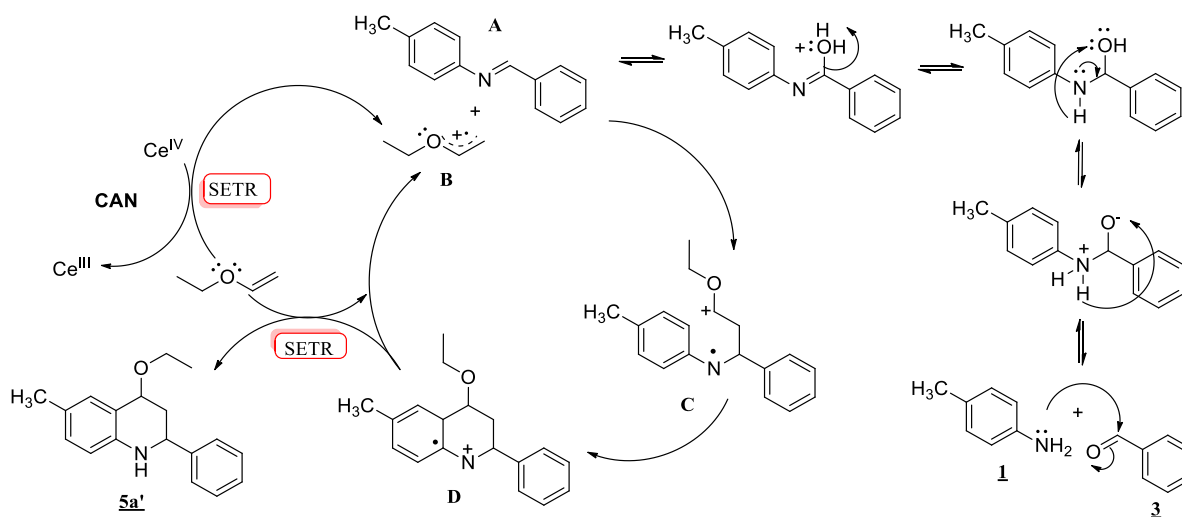
Por otro lado, en la Figura 25 es posible observar un intermediario *zwitterion* (II), después de la adición de Michael del EVE y la aldimina. La catálisis con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ha sido ampliamente empleada en la reacción de DA. Sin embargo, como se observa en los resultados de optimización, no es selectiva hacia la obtención de la quinolina **5a**. Por esta razón, a pesar de permitir la formación de la THQ **5a'** y de que el grupo etoxilo tiende a ser eliminado de forma fácil, no ocurre la aromatización del sistema.

Las otras condiciones empleadas para la síntesis de las quinolinas, bajo la acción del CAN como catalizador, demuestran su actividad efectiva hacia la obtención del compuesto aromático, la quinolina. Este promotor ha sido ampliamente usado en reacciones que implican transferencia electrónica, incluyendo clivaje de grupos protectores, oxidaciones, sustituciones nucleofílicas, ciclaciones intramoleculares, cicloadiciones, entre otras.³³

El potencial sintético de las reacciones que implican transferencia individual de electrones o *single electron transfer reactions* (SETR) en la generación de enlaces C-C y C-heteroátomo constituye una poderosa herramienta en la síntesis de heterociclos. Dentro de la familia de los lantánidos, el Cerio y sus sales tienen la propiedad (única entre este grupo) de participar en SETR debido a la capacidad de existir en dos estados de oxidación adyacentes ($\text{Ce}^{3+}\text{-Ce}^{4+}$) altamente estables,

dada la presencia de orbitales f vacíos en la especie susceptible a reducirse ($\text{Ce}^{4+} = [\text{Xe}] 4f^0$). Por tanto, el CAN está catalogado como un agente oxidante eficiente, comparado con otros cationes. Tal es el caso que es considerado químicamente superior en muchos aspectos al triacetato de manganeso, reactivo utilizado ampliamente en la generación de radicales y cationes-radicales.³⁴

Es así, como en nuestra investigación se implementó el uso de CAN, obteniendo un 69 % de la respectiva quinolina **5a** en 7h, utilizando como solvente acetonitrilo (MeCN) a temperatura ambiente. El mecanismo de reacción de la cicloadición mediada por CAN puede ser abordado desde la transferencia de electrones realizada por el catalizador hasta la formación del cicloaducto (Esquema 32).

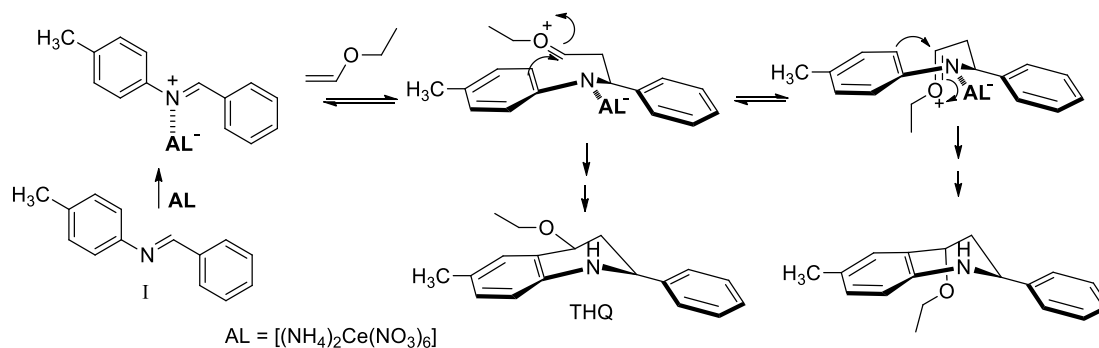


Esquema 32. Posible mecanismo de reacción por pasos propuesto para la formación del producto de final **5a'**.

Inicialmente, indicado por el protocolo de reacción, se favorece la formación de la imina **A** (evidenciada por la aparición de un precipitado y confirmada por TLC y GC-EM), la cual entra a ser parte del ciclo. Diversas investigaciones postulan la generación de radicales debido al gran potencial de reducción del Ce (IV)³⁵ (1.61 V). De acuerdo con lo anterior, se planteó que el CAN actúa como iniciador de la reacción de cicloadición, oxidando el EVE mediante una SETR, formando el catión-radical **B**³⁶ (Esquema 32) de forma regioselectiva. Posteriormente se genera el catión-radical **C** que debido a su gran carácter electrofílico, el cierre del ciclo se

llevaría a cabo mediante una sustitución electrofílica aromática intramolecular, formando así el catión-radical **D**. Esta suposición fue realizada por el estudio teórico y experimental de Zhang y col. en el cual cationes *N*-aciliminio generados en medio ácido reaccionan con arenos tanto activados como desactivados.^{37,38} Un segundo proceso de SETR que permitiría la generación del producto THQ **5a'**, ocurría entre el catión-radical **D** y una molécula de EVE que es oxidada produciendo la especie **A**, propagado así la reacción en cadena mediada por radicales.

Sin embargo, Menéndez y col. estudiaron la posible actividad del CAN como AL,³⁹ la cual se puede extrapolar a nuestros precursores y por tanto a la obtención de la tetrahydroquinolina **5a'** (Esquema 33).

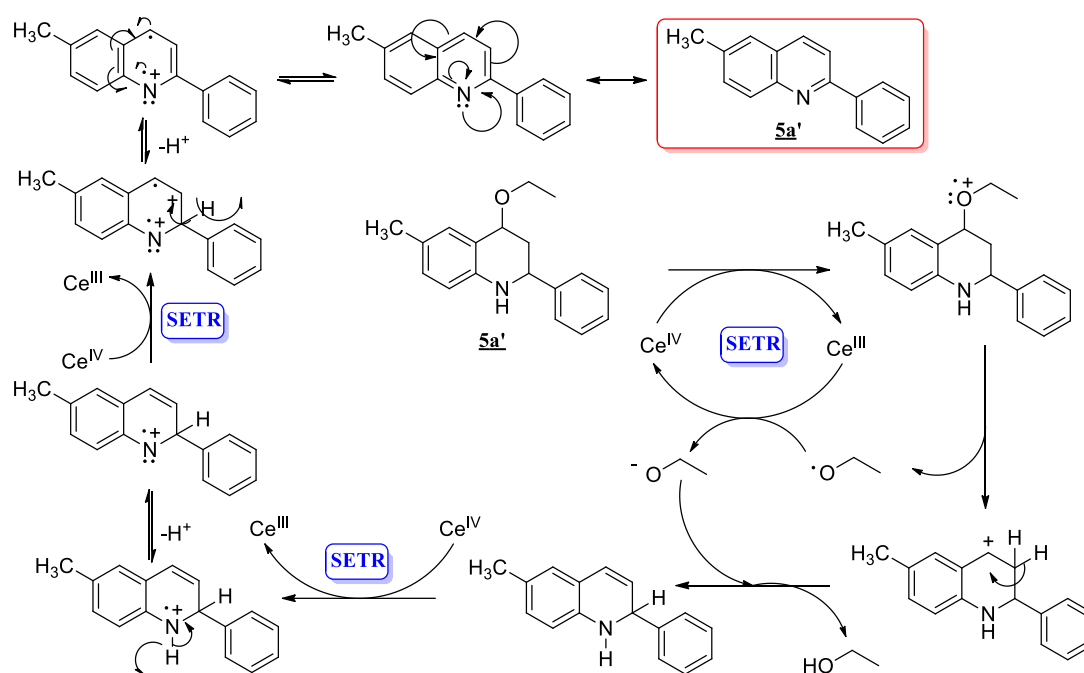


Esquema 33. Mecanismo propuesto para la formación de **5a'** donde el CAN actúa como AL.

Estos dos posibles mecanismos de reacción podrían eventualmente explicar la formación de la THQ **5a'**. Sin embargo, ésta no fue aislada después de la purificación por columna cromatográfica (CC). Una forma de explicar la obtención de la quinolina **5a** es a través de la oxidación de **5a'**, con pérdida del grupo etoxilo gracias a la acción del CAN. Este logra ganar un electrón disponible de los dos pares electrónicos libres del oxígeno y posterior eliminación, empleando como fuerza motriz la aromatización del sistema hacia la formación de la quinolina **5a** (Esquema 34).

El posible mecanismo de reacción de la oxidación puede ocurrir gracias a la presencia de un exceso de CAN, el cual se puede usar entre 10-20 % mol. Debido al interés por la obtención de los derivados quinolínicos, y la factibilidad de usar

CAN como catalizador, éste se implementó en nuestros parámetros de reacción. La síntesis de los derivados ocurre en tiempos cortos de reacción y a temperatura ambiente.



Esquema 34. Posible mecanismo de oxidación de la THQ **5a**.

Con miras a evaluar el alcance de la metodología se usaron diferentes anilinas comerciales y diferentes benzaldehídos. Los grupos funcionales a incluir fueron escogidos según su analogía con los dos anillos de la CA-4. Por tanto, se priorizó en el uso de fragmentos metoxi e hidroxiarilos en C-2.

Inicialmente, se caracterizaron todos los compuestos sintetizados, evaluando sus propiedades fisicoquímicas. Todos se obtuvieron como sólidos e incoloros a excepción de los derivados nitrados (Tabla 10).

La mayoría de los compuestos fueron aislados por CC del crudo de reacción en forma sólida. A pesar de las pequeñas diferencias en el rendimiento del producto, se logra observar una tendencia general. Los grupos funcionales con gran poder electroatrayente como el NO_2 , incluidos en el aza-dieno, formado tienen una influencia negativa, generando productos en menor porcentaje de rendimiento. Tal

es el caso para **5d**, **5e** y **5p**, productos para los cuales se obtuvieron los menores rendimientos de reacción, entre 50-68 % (Tabla 10).

Tabla 10. Alcance de la síntesis de quinolinas **5a-r** mediada por CAN.

5	R	R₁	R₂	R₃	R₄	R₅	Aspecto físico sólido	Tiempo (h)	P.f. (°C)	Rto. (%)
5a	H	H	CH ₃	H	H	H	Beige	7	63-65	69
5b	H	H	OH	H	H	H	Blanco	6	85-87	70
5c	H	H	OMe	H	OMe	OMe	Blanco	6	128-130	64
5d	H	H	N ₂ O	OMe	OMe	H	Amarillo	8	167-169	68
5e	N ₂ O	H	H	OMe	OMe	H	Amarillo	10	132-133	54
5f	H	H	OMe	OMe	OH	H	Blanco	6	178-180	67
5g	H	OMe	OMe	H	OH	OMe	Blanco	7	165-168	57
5h	H	OMe	OMe	OMe	OMe	H	Lila	9	174-176	59
5i	H	-O-CH ₂ -O-		OMe	OMe	H	Blanco	9	128-130	61
5j	H	H	H	OMe	OMe	OMe	Amarillo	7	70-71	82
5k	H	H	CH ₃	OMe	OMe	OMe	Blanco	7	135-137	74
5l	H	H	CH ₂ CH ₃	OMe	OMe	OMe	Beige	6.5	Aceite	72
5m	H	H	OH	OMe	OMe	OMe	Beige	9	73-75	75
5n	H	H	OMe	OMe	OMe	OMe	Lila	7.5	143-142	80
5o	H	H	F	OMe	OMe	OMe	Naranja	5	Aceite	65
5p	H	H	N ₂ O	OMe	OMe	OMe	Amarillo	9	158-160	50
5q	H	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	Lila	7	183-185	60
5r	H	-O-CH ₂ -O-		OMe	OMe	OMe	Blanco	9	166-168	57

La medición del factor de retención (R_f) por CCF y la medición del punto de fusión sin corrección previa, permitió un primer acercamiento a la verificación de la pureza del compuesto. El R_f para los compuesto fue medido empleando como sistema de solventes éter de petróleo:acetato de etilo (4:1-1:1) obteniendo resultados similares de 0.4 para la mayoría de los compuestos (Tabla 10).

Posterior a la caracterización físico-química de toda la serie, se llevó a cabo un análisis por medio de las técnicas instrumentales comunes como IR, CG-EM y RMN. La primera evaluación cualitativa se hizo por espectroscopia infrarroja, donde se determinaron los principales modos de absorción de los grupos funcionales presentes en cada uno de los derivados quinolínicos. Los compuestos más “sencillos” en términos de los grupos funcionales mostraron las bandas de absorción características de los compuestos aromáticos, donde se caracteriza las vibraciones de tensión (Vib. T.) en la región de 3000 cm^{-1} . De igual forma, es posible observar las bandas de vibración de tensión, flexión y deformación de los grupos alquílicos en la región de 2980 cm^{-1} (Figura 26).

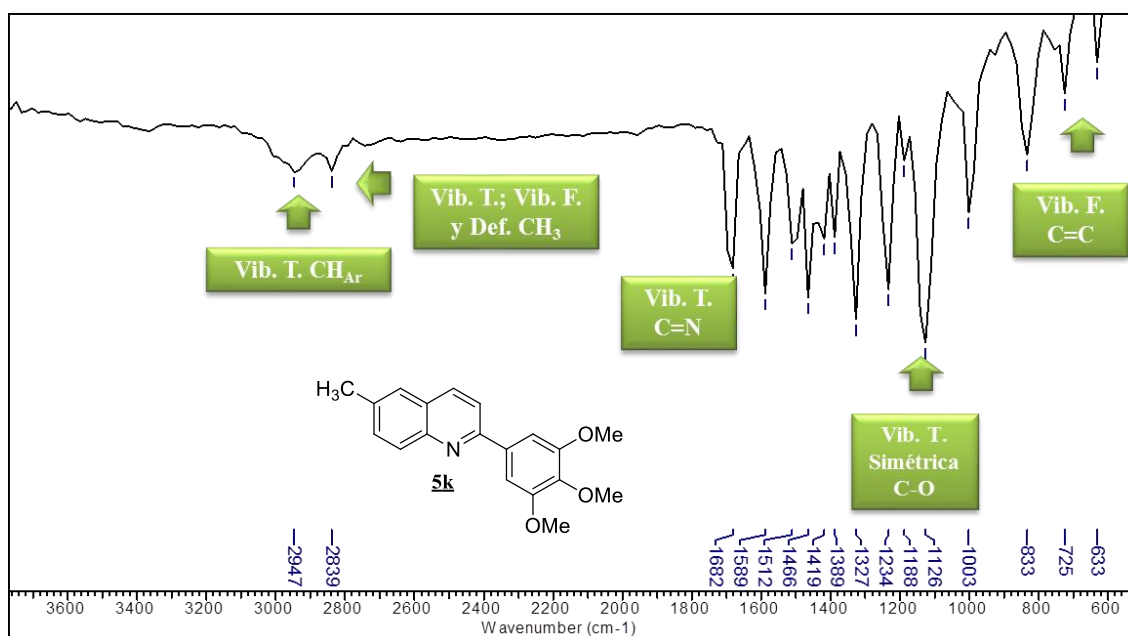


Figura 26. Análisis del espectro IR de **5k** y la asignación de sus bandas de absorción.

A mayores frecuencias, 1682 cm^{-1} , se puede observar las vibraciones correspondientes al doble enlace C=N aromático de la quinolina. Los grupos metoxilo incluidos en el anillo arilo de C-2 fueron fácilmente identificados por IR (Vib. T. simétrica C-O a 1126 cm^{-1} , absorción características para estos sistemas entre $1200\text{-}1275\text{ cm}^{-1}$).⁴⁰ En la región de mayor frecuencia deben aparecer las vibraciones de flexión C-H fuera del plano, sin embargo le grado de sustitución afecta su intensidad. De este modo para el compuesto **5k**, se logró comprobar la presencia de sus grupos funcionales y características del esqueleto de la quinolina.

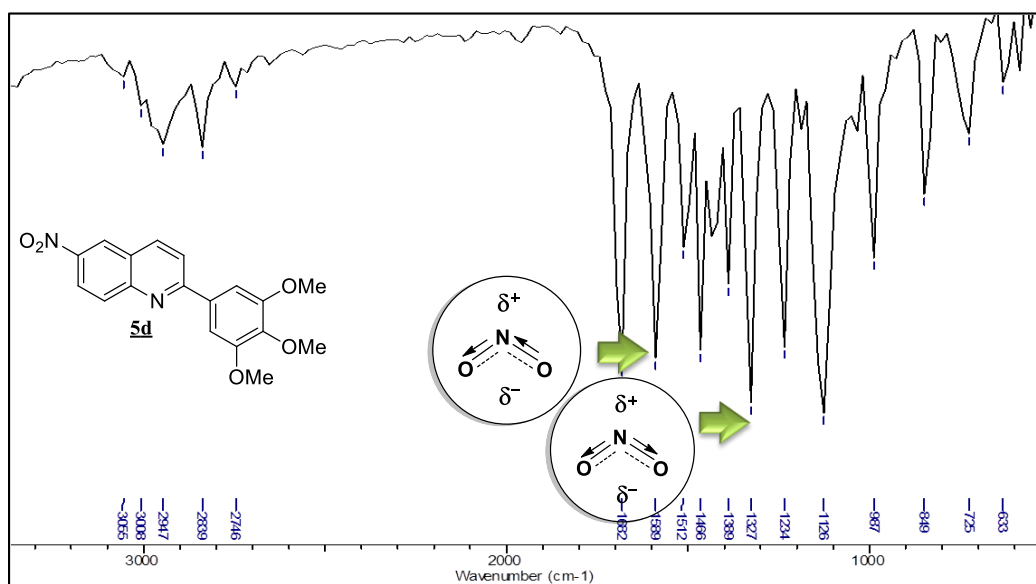


Figura 27. Espectro IR de **5d** y sus vibraciones de tensión del grupo nitro.

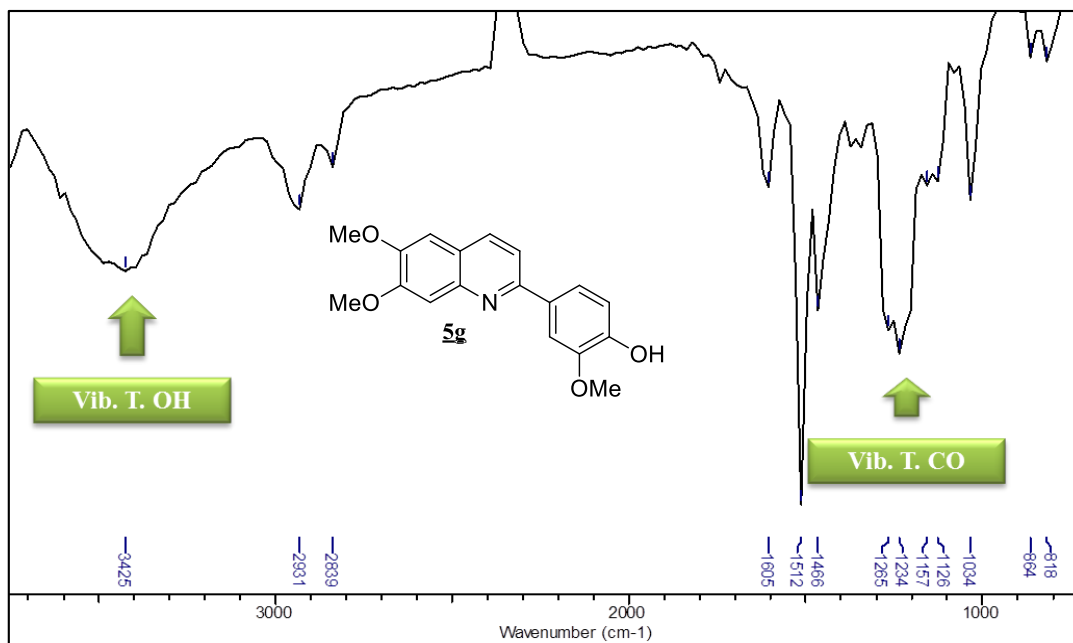


Figura 28. Espectro IR de **5g** y sus vibraciones de tensión del grupo hidroxilo.

Adicional a las características estructurales comunes de toda la serie, determinadas por infrarrojo, grupos como el NO₂ presentes en los compuestos **5d**, **5e**, **5p** y el OH, incluido en **5b**, **5f**, **5g** y **5m** fueron fáciles de identificar. En el caso del grupo NO₂, sus modos de vibración principales se registran 1540 cm⁻¹, Vib. T. asimétrica, y 1350 cm⁻¹ Vib. T. simétrica. En el caso del grupo hidroxilo su Vib. T. característica se observa a 3600 cm⁻¹, generalmente como una banda ancha y pronunciada⁴⁰ (Figura 27 y 28). De esta forma, se llevó a cabo la elucidación preliminar de toda la serie encontrando las bandas de absorción comunes como un diagnóstico positivo hacia la obtención de las moléculas objetivo (Tabla 11).

Tabla 11. Propiedades físico-químicas de las Qs, **5a-5r***.

Q	Fórmula molecular	P.M. g/mol	t _R (min)	EM [M ⁺] (m/z)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)			
					Vib. T. y F. CHn	Vib. T. C=N	Vib. T. C-O	Vib. F. C=C
5a*	C ₁₈ H ₁₃ N	219.1	---	---	3024	1589	1018	833
5b	C ₁₅ H ₁₁ NO	221.1	26.5	221	3045	1620	1234	833
5c	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	295.3	---	---	2839	1512	1142	833

<u>5d</u>	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	310.1	44.3	310	2931	1605	1150	843
<u>5e</u>	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	310.1	42.9	310	2931	1605	1120	809
<u>5f</u>	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃	281.1	---	---	3178	1666	1173	864
<u>5g</u>	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄	311.3	---	---	3425	1605	1250	849
<u>5h</u>	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	325.1	---	---	3070	1635	1205	817
<u>5i</u>	C ₁₈ H ₁₅ NO ₄	309.1	---	---	3379	1635	1121	850
<u>5j</u>	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	295.1	32.5	295	2931	1651	1126	800
<u>5k</u>	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	309.1	33.8	309	2947	1635	1126	842
<u>5l</u>	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	323.1	36.7	323	2947	1620	1126	830
<u>5m</u>	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄	311.1	40.8	311	3350	1605	1126	833
<u>5n</u>	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	325.1	40.5	325	2947	1588	1110	840
<u>5o</u>	C ₁₈ H ₁₆ FNO ₃	313.1	31.1	313	2980	1628	1150	845
<u>5p</u>	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₅	340.1	50.3	340	2931	1605	1512	869
<u>5q</u>	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅	355.1	44.5	355	2990	1589	1280	817
<u>5r</u>	C ₁₉ H ₁₇ NO ₅	339.1	42.1	339	2989	1610	1150	821

* La pureza de estos compuestos fue determinada por CG-FID

Utilizando CG-EM se comprobó la pureza de cada compuesto y se confirmó la masa molar a través de los iones moleculares obtenidos (M⁺). La información del análisis espectral se realizó para la molécula **5b**, donde se observa su pureza en la corriente iónica total (TIC) reconstruida y la relación del tiempo de retención con su patrón de fragmentación (Figura 29).

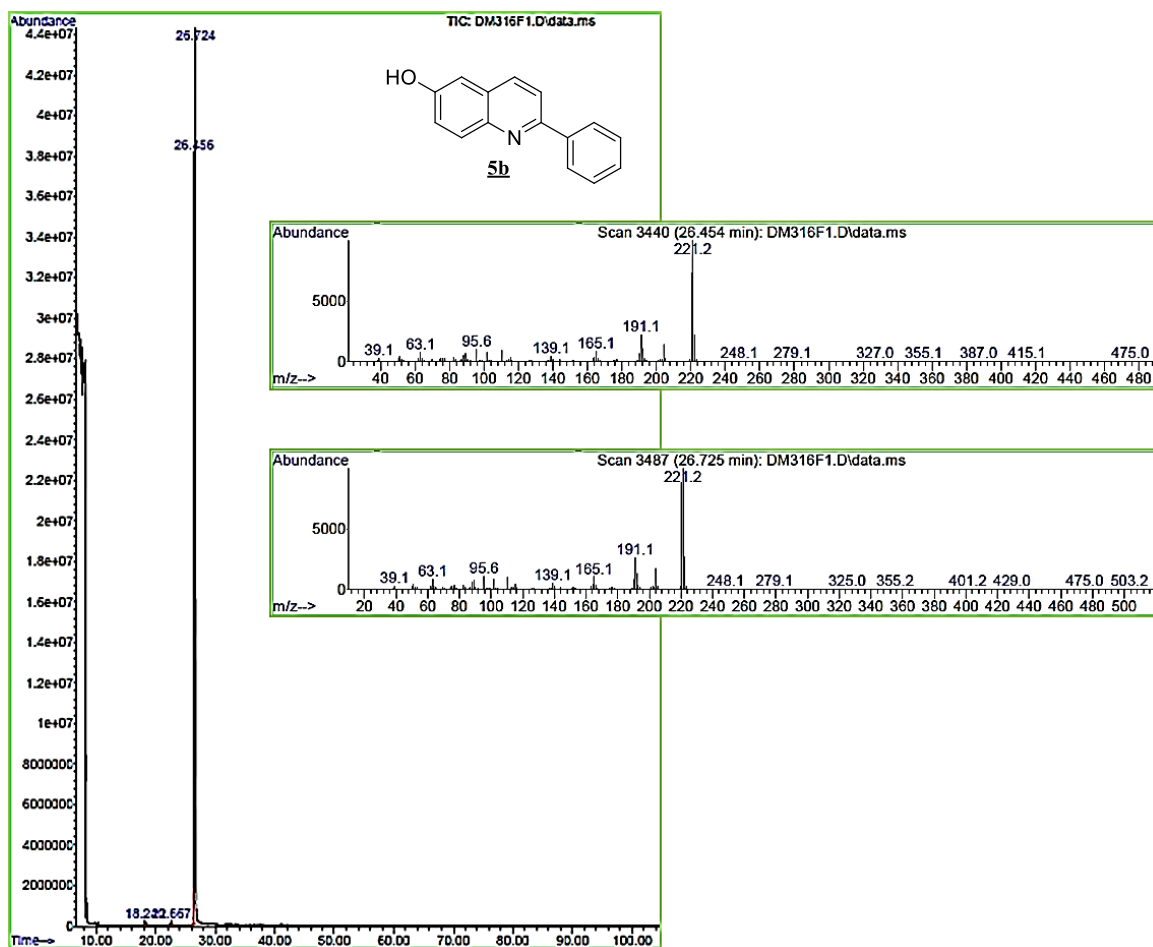
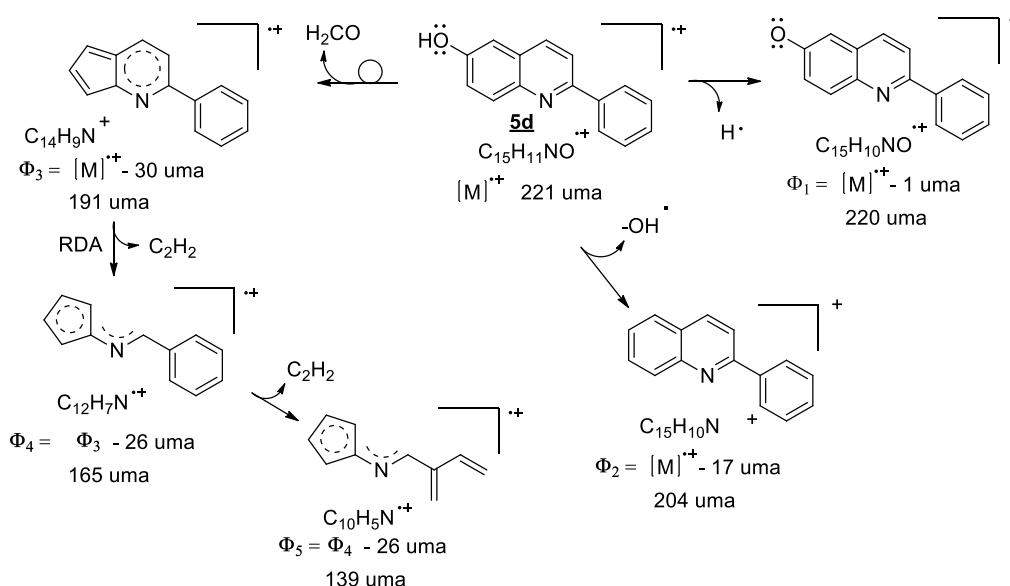


Figura 29. TIC y espectro de masas de la 2-fenil-6-hidroxiquinolina (**5b**).

En la TIC se puede observar dos picos a 26.45 y 26.72 min, los cuales corresponden según la uniformidad del pico a la relación m/z esperada, 221 unidades. Para estos dos tiempos de retención se observaron idénticos patrones de fragmentación, confirmando que el ion molecular catión-radical corresponde a la masa molar de la molécula **5b**. De igual forma, se observa en el espectro, una característica común para los compuestos aromáticos donde su ion molecular presenta alta estabilidad, debido a la capacidad para estabilizar la carga. Es así como el ion pico de base para las moléculas **5a-r**, siempre corresponde a su ion molecular. Por otra parte, a medida que la fragmentación del ion molecular va ocurriendo, sus iones de menor masa aportan cada vez menos a la TIC.

El camino por el cual ocurre la posible fragmentación del ion molecular catión-radical, conlleva a la formación de dos iones fragmentos típicos para los compuestos

fenólicos. La pérdida de un hidrógeno radical para la obtención del primer fragmento, Φ_1 con 220 uma y la pérdida de 17 unidades correspondientes al hidroxilo radical, dando como resultado la obtención del catión Φ_2 con un valor de m/z igual a 204 unidades (Esquema 35).



Esquema 35. Posible ruta de fragmentación del ion molecular de **5b**, generado bajo impacto de electrones.

Por otro lado, para los compuestos fenólicos es posible proponer la pérdida de fragmentos como 30 y 28 unidades correspondiente a formaldehído o al CO como moléculas neutras. Por tanto, se puede explicar la formación del fragmento Φ_3 gracias a la pérdida de H_2CO . Debido a la estructura originalmente obtenida por medio de la reacción de Diels-Alder, la formación de Φ_4 corresponde a una fragmentación conocida como retro Diels-Alder (RDA), consecuente con las pérdidas lógicas típicas de 26 uma para compuestos aromáticos y nitrogenados. Esta ruptura es asociada a la eliminación de una molécula de acetileno¹⁰⁸ (Esquema 36). Todos los tiempos de retención para cada uno de los compuestos fueron registrados en la Tabla 13, donde se observa de igual forma la relación m/z y su masa molar. El IPB no fue reportado debido a que es el igual a su masa molar. Las características cromatográficas son muy similares a través de toda la serie, los cual

nos permite establecer que la obtención de las quinolinas objetivo ha sido exitosa. Con el fin de confirmar que la organización atómica propuesta es la indicada, se llevaron a cabo los ensayos por resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H y ^{13}C , tanto monodimensionales como bidimensionales.

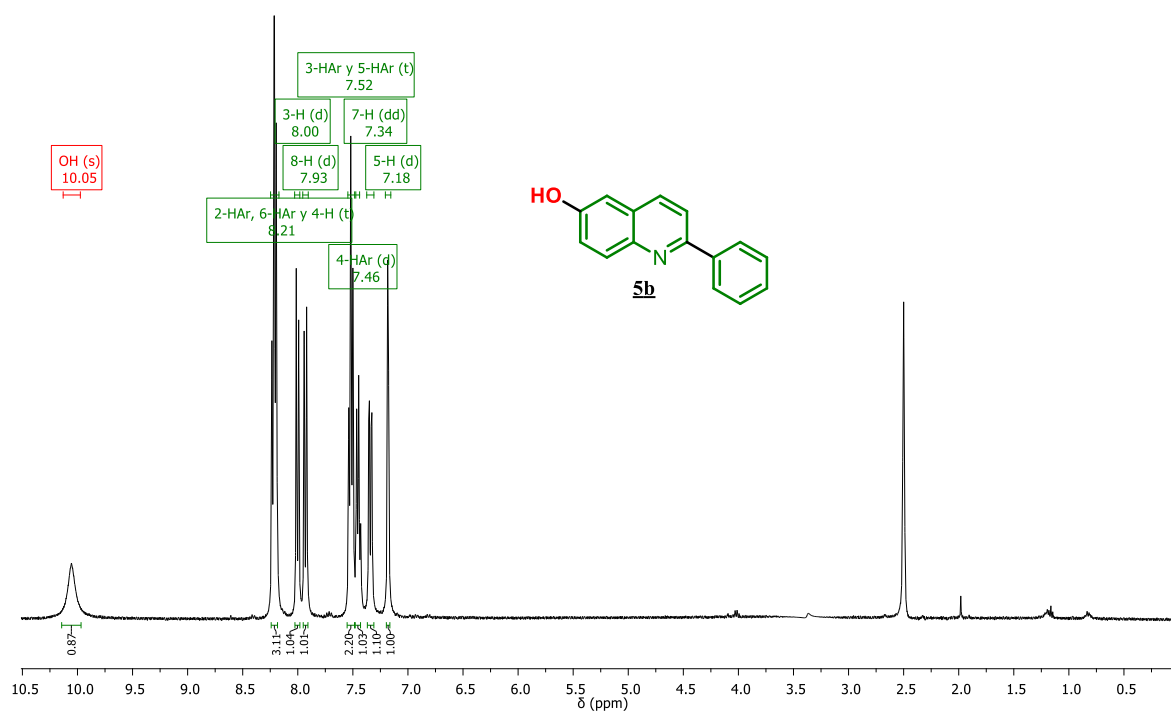


Figura 30. Espectro RMN de ^1H 400 Hz (DMSO) tomado para el compuesto **5b**.

Se seleccionó el compuesto **5b** como molécula ejemplo para poder observar las características estructurales generales para toda la serie. El conjunto de señales aromáticas fueron identificadas por el espectro ^1H (Figura 30).

Como era de esperarse para esta molécula aromática, todas sus señales se encuentran en la región de altas frecuencias, observándose claramente a mayores desplazamientos el protón correspondiente al OH. Realizando una expansión a la región aromática se puede observar los acoplamientos spin-spin tanto para los protones del núcleo quinolínico como los protones del anillo aril (Ar) en C-2 (Figura 31).

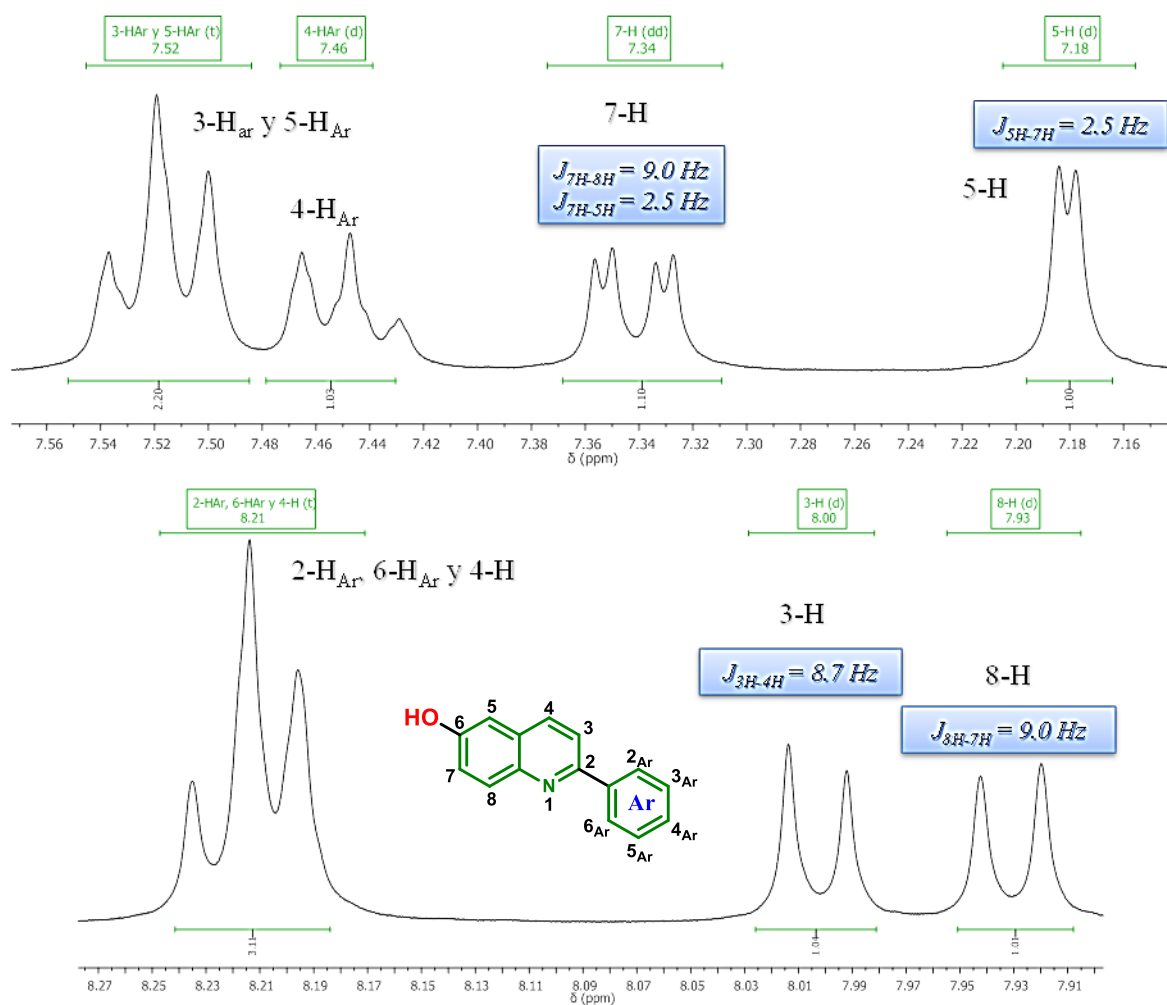


Figura 31. Expansión de la región aromática del espectro RMN ^1H de **5b**.

El acoplamiento, observado para el esqueleto de la quinolina permite percibir un sistema AMX para los protones 5- H , 7- H y 8- H , respectivamente en el espectro de primer orden. Las constantes de acoplamiento, $J_{\text{orto}} = 9.0 \text{ Hz}$, entre los protones 7- H y 8- H ; y $J_{\text{meta}} = 2.5 \text{ Hz}$, confirman inclusión de este anillo en la molécula final. Por otro lado, fue posible identificar el protón 4- H , el cual es desdoblado por el protón en orto, 3- H (Ref. 70, Capítulo 1). En principio, no es posible su identificación a través de la conectividad HH, pero un análisis del espectro COSY, hace posible observar este acoplamiento y definir la procedencia de estas señales (Figura 32).

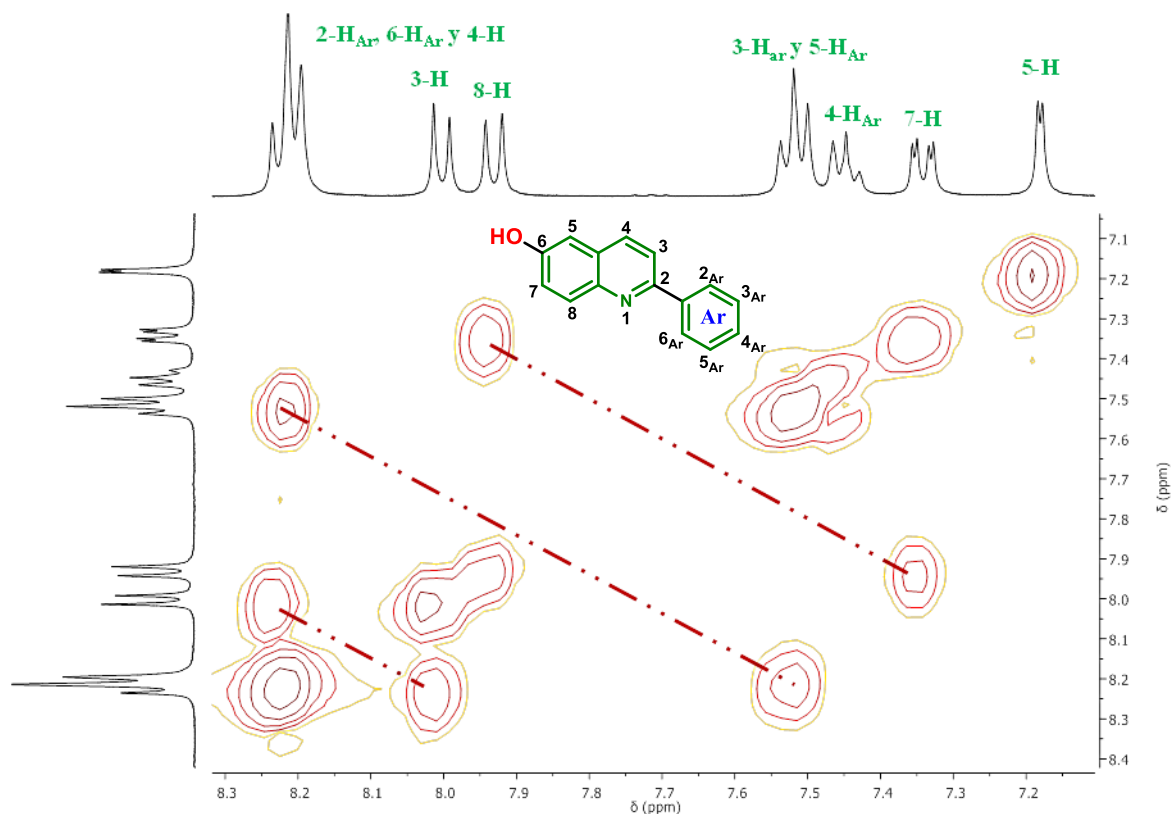


Figura 32. Expansión de la región aromática para el espectro COSY 400 Hz de **5b**.

Al observar el espectro COSY para el compuesto **5b** es posible identificar tres diagonales correspondientes a los acoplamientos entre 7-H y 8-H, los protones del anillo aromático en C-2, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar} con 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}; y 3-H con el único protón vecinal que tiene en su ambiente químico. Por medio de estos experimentos se logró confirmar la formación de la molécula esperada, estructura de **5b**.

Para la obtención de las quinolinas con el grupo trimetoxiarilo en C-2, se observaron algunas señales características para los grupos metoxilos y los protones 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}. En el caso de los grupo trimetoxilo en los carbonos 3-C_{Ar} y 5-C_{Ar}, se comprueba la equivalencia magnética al presentarse una señal que integra para seis hidrógenos a 4.0 ppm. Esta equivalencia también se expresó para los protones 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}, donde se obtuvo un singulete a 7.39 ppm y donde su integración corresponde a dos protones. El resto de señales para el compuesto **5i** son coherentes con la organización estructural propuesta (Figura 33). De acuerdo con el análisis

estructural realizado para los compuestos ejemplo, **5b** y **5j**, se comprobó la formación del anillo quinolínico y la inserción del anillo aromático en C-2. Toda la serie fue analizada por ^1H RMN, verificando los desplazamientos, multiplicidad y constantes de acoplamiento tanto para el núcleo quinolínico como para el grupo arilo. Los respectivos valores para cada una de estas características espectrales fueron plasmados en la Tabla 12.

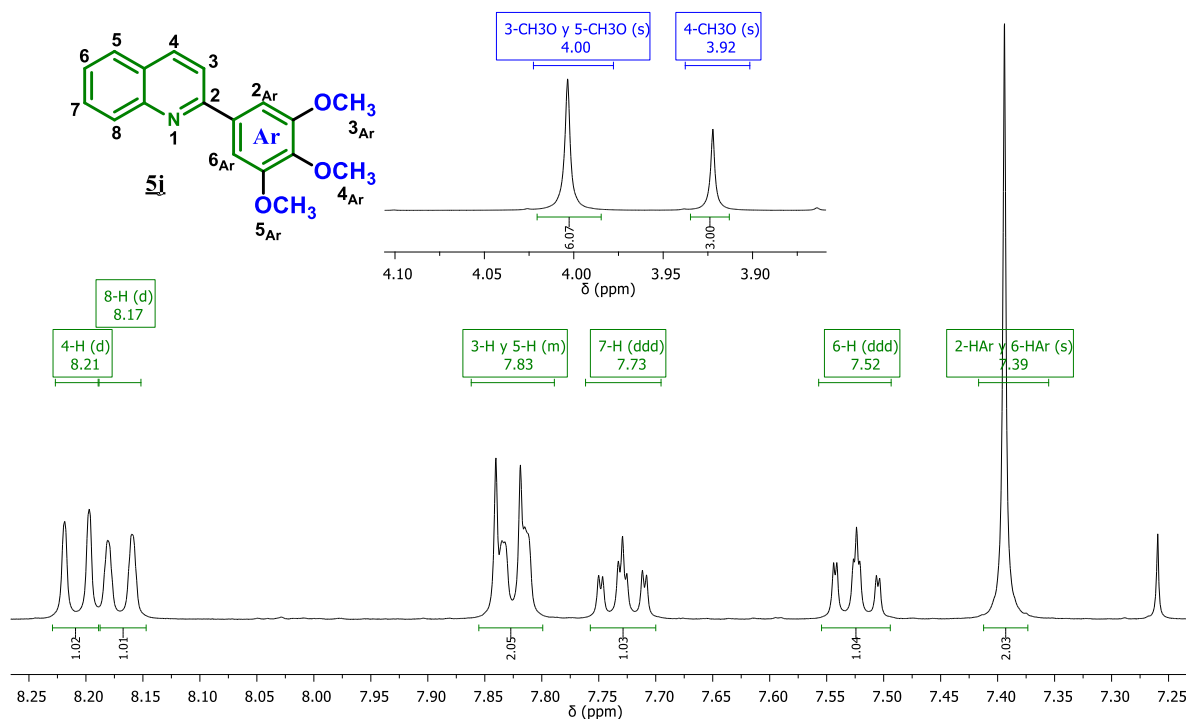
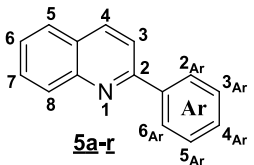


Figura 33. Espectro RMN de ^1H (400 Hz) del compuesto **5j** y la expansión de su región alifática.

Tabla 12. Desplazamiento químico (δ_H , ppm), multiplicidad y contantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN- 1H de las Qs **5a-5r**.

											
5	Desplazamientos químicos (δ_H, ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento (J, Hz)										
	Protones quinolinínicos						Protones grupo arilo (Ar)				
	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	2-HAr	3-HAr	4-HAr	5-HAr	6-HAr
5a	7.54, m	7.54, m	7.58, s	---	7.54, m	7.83, d, $J = 8.6$	8.16, d, $J = 8.6$	8.15, d, $J = 7.4$	7.44-7.48, m	8.15, d, $J = 7.4$	8.16, d, $J = 8.6$
5b	8.00, d, $J = 8.7$	8.21, t, $J = 7.8$	7.18, d, $J = 2.5$	---	7.34, dd, $J = 9.0,$ 2.6	7.93, d, $J = 9.0$	8.21, t, $J = 7.8$	7.52, d, $J = 7.4$	7.46, d, $J = 7.2$	7.52, d, $J = 7.4$	8.21, t, $J = 7.8$
5c	7.61, d, $J = 8.4$	6.97, d, $J = 8.4$	7.07, d, $J = 2.8$	---	7.37, dd, $J = 8.9,$ 2.8	7.79, d, $J = 8.9$	7.83, d, $J = 2.0$	---	---	6.61, d, $J = 8.9$	6.78, d, $J = 8.9$
5d	3.33, d, $J = 8.9$	8.69, d, $J = 8.9$	9.00, d, $J = 2.5$	---	8.42, dd, $J = 9.3,$ 2.5	8.17, d, $J = 9.3$	7.93, d, $J = 2.2$	---	---	7.93- 7.89, m	7.13, d, $J = 8.4$
5e	6.96, d, $J = 8.4$	8.00, d, $J = 8.4$	7.54-7.49, m	7.98-7.97, m	8.23, d, $J = 8.8$	---	6.66, d, $J = 1.9$	---	---	6.72, d, $J = 8.7$	6.79, d, $J = 8.7$
5f	7.79, d, $J = 8.7$	8.08, d, $J = 8.7$	7.08, d, $J = 2.8$	---	7.37, dd, $J = 9.2,$ 2.8	8.04, d, br. $J = 9.2$	7.83, d, $J = 2.0$	---	---	7.03, d, $J = 8.3$	7.53, dd, $J = 8.3,$ 2.0
5g	7.67, d, $J = 8.5$	8.01, d, $J = 8.5$	7.50, s	---	---	7.04, s	7.79, d, $J = 1.7$	---	---	7.01, d, $J = 8.3$	7.53, dd, $J = 8.3,$ 1.7
5h	6.96, d, $J = 8.5$	7.68, d, $J = 8.5$	7.48, s	---	---	7.02, s	7.80, d, $J = 2.0$	---	---	8.00, d, $J = 8.4$	7.58, dd, $J = 8.4,$ 2.0

<u>5i</u>	7.66, d, J = 8.5	6.96, d, J = 8.5	7.43, s	---	---	7.02, s	7.78, d, J = 2.0	---	---	7.95, d, J = 8.4	7.58, dd, J = 8.4, 2.0
<u>5j</u>	7.86-7.79, m	8.21, d, J = 8.6	7.86-7.79, m	7.52, ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4	7.73, ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4	8.17, d, J = 8.5	7.39, s	---	---	---	7.39, s
<u>5k</u>	7.78, d, J = 8.6	8.11, d, J = 8.6	7.57, br. s	---	8.16, d, J = 9.0	8.05, d, J = 8.5	7.37, s	---	---	---	7.37, s
<u>5l</u>	7.79, d, J = 8.6	8.14, d, J = 8.6	6.61, d, J = 1.8	---	7.62-7.57, m	8.10- 8.07, d, J = 9.0	7.38, s	---	---	---	7.38, s
<u>5m</u>	7.74, d, J = 8.6	8.02, d, J = 8.6	7.09, d, J = 2.7	---	7.14, t, J = 3.2	8.06, d, J = 9.1	7.33- 7.28, m	---	---	---	7.33- 7.28, m
<u>5n</u>	7.78, d, J = 8.6	8.10, d, J = 8.6	7.09, d, J = 2.8	---	7.38, dd, J = 9.2, 2.8	8.06, d, J = 9.2	7.35, s	---	---	---	7.35, s
<u>5o</u>	7.99, d, J = 9.1	8.30, d, J = 9.1	7.57, dd, J = 8.8, 2.7	---	7.63, ddd, J = 9.1, 8.4, 2.9	8.29, d, J = 9.1	7.51, s	---	---	---	7.51, s
<u>5p</u>	8.19, d, J = 7.6	8.71, d, J = 7.6	8.39, m	---	8.39, m	8.99, m	7.61, s	---	---	---	7.61, s
<u>5q</u>	7.67, d, J = 8.4	8.03, d, J = 8.4	7.49, s	---	---	7.05, s	7.33, s	---	---	---	7.33, s
<u>5r</u>	6.78, d, J = 8.5	7.66, d, J = 8.5	7.43, s	---	---	7.02, s	7.33, s	---	---	---	7.33, s

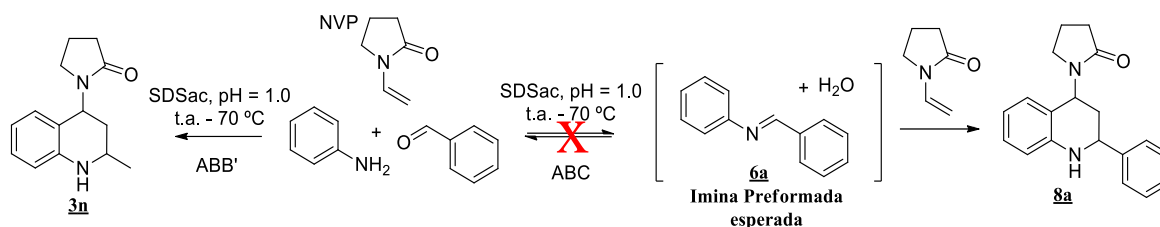
3.2.Desarrollo de nuevos parámetros verdes de reacción, para la obtención de híbridos (tetrahidro)quinolina-combretastatina A-4

Una vez obtenida la nueva serie de quinolinas 2-aril sustituidas **5a-r**, moléculas de gran interés por su potencial aplicación en estudios preliminares contra líneas celulares de cáncer, se planteó la opción de obtenerlas bajo condiciones de reacción más favorables para el ambiente. De acuerdo con la metodología implementada para la síntesis de 2-metil-THQs, donde se utilizó por primera vez el SDS en medio acuoso a pH = 1.0 y temperatura ambiente, proporcionando excelentes resultados (Capítulo I). Se planteó la posibilidad de extrapolar estas condiciones en la reacción de imino DA multicomponente, anilina, aldehído y alqueno.

3.3.Síntesis bajo catálisis micelar de 1,2,3,4-(tetrahidro)quinolinas y sus híbridos con combretastatina A-4

Tal como hemos descrito, las bondades del SDS lo hacen un surfactante atractivo en estudios de y aplicaciones de la química verde. El principal objetivo era omitir el uso de solventes orgánicos como el MeCN. De igual forma, debido al potencial de oxidación del CAN, no era conveniente incluirlo dentro del protocolo de reacción, por lo que fue necesario recurrir a las condiciones ácidas de medio, conociendo la viabilidad de su catálisis con ácidos de Brønsted. Bajo estas premisas, inicialmente el orden de adición de los reactivos y los tiempos fueron los mismos que los empleados con CAN. Los precursores modelos usados inicialmente fueron la anilina, al benzaldehído y la NVP. Según el transcurso de la reacción, monitoreado por CCF, hay cambio en la composición del crudo de reacción pero este no corresponde al producto **8a**. Por tanto, los resultados preliminares fueron negativos. La primera hipótesis planteada en vista de la ausencia de producto, fue atribuida a la posible influencia negativa del agua en el medio. En tal sentido que el medio acuoso ácido, favorece la hidrólisis de la imina, desplazando el equilibrio hacia la

obtención de la anilina y el benzaldehído y por tanto impidiendo la formación del aza-dieno (Esquema 36).



Esquema 36. Catálisis micelar en dos tipos de reacción imino DA (ABB' y ABC).

A pesar de que no se obtuvo la molécula esperada, el subproducto formado (**3n**) fue analizado por las técnicas instrumentales convencionales, comprobando la obtención de la molécula correspondiente a la estructura de **3n**. La formación de este compuesto se debe que la anilina reacciona con la NVP a través de la formación preliminar de metilaldimina y posterior cicloadición [4+2] tipo ABB' (Capítulo I).

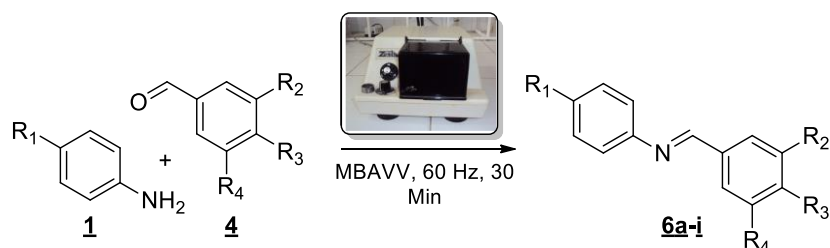
Debido al efecto que ejerce el medio acuoso en la hidrólisis de la imina, se planteó obtener la molécula **8a** por medio de dos pasos. Inicialmente, se llevó a cabo la síntesis de la imina **6a** y por último, la formación del aducto con la adición de NVP. Por tanto, era necesario encontrar una metodología *verde* para la síntesis de la imina. La principal alternativa fue emplear algún método físico novedoso que promoviera la reacción, aplicando los principios de la química verde.

Se sabe que, métodos como radiación de microondas, ultrasonido y mezclado mecanoquímico, han servido como herramientas valiosas aplicadas en síntesis orgánica disminuyendo riesgos en los procesos.⁴¹ La activación por mecanoquímica resultó ser la mejor opción debido a su viabilidad para la eliminación de solventes y reducción de residuos.

Para llevar a cabo este procedimiento es posible utilizar diferentes tipos de reactores y aparatos conocidos como molinos de bolas (BM, siglas en ingles de *ball milling*). Los más reconocidos son el molino planetario, el molino mezclador y el molino molidor.⁴² En nuestro caso se empleó un molino mezclador de alta velocidad de vibración (MMAVV).

En esta oportunidad se logró obtener una serie variada de iminas, bloques de construcción valiosos en la síntesis de heterociclos nitrogenados.⁴³ Estos compuestos fueron obtenidos como sólidos estables a diferencia de la imina sin sustituyentes **6a**, que se obtuvo como un aceite amarillo. La energía necesaria para promover la reacción se alcanzó a través de activación mecanoquímica. Sin necesidad de usar ningún catalizador ni aditivo para promover la reacción. De igual forma, los tiempos de reacción con esta técnica fueron cortos, 10-25 min., con rendimientos excelentes superiores al 93 % (Tabla 13).

Tabla 13. Síntesis libre de solvente de las nuevas aldiminas **6a-i** empleando un MBAVV.



Et.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Estado físico	Tiempo (min)	Rto. (%)	Imina
1	H	H	H	H	Líquido amarillo	15	99	6a
2	CH ₃	H	H	H	Sólido blanco	10	98	6b
3	OH	H	H	H	Sólido blanco	10	99	6c
4	H	OMe	OMe	OMe	Sólido blanco	20	95	6d
5	CH ₃	OMe	OMe	OMe	Sólido blanco	15	97	6e
6	CH ₂ CH ₃	OMe	OMe	OMe	Sólido blanco	15	98	6f
7	OMe	OMe	OMe	OMe	Sólido blanco	25	94	6g
8	F	OMe	OMe	OMe	Sólido blanco	10	98	6h
9	N ₂ O	OMe	OMe	OMe	Sólido amarillo	20	93	6i

Debido a la simplicidad estructural de las iminas, estas fueron caracterizadas por CG-EM. La corriente iónica total reconstruida para la estructura **6d** permitió observar su pureza (Figura 34). Así como el espectro obtenido por cromatografía indicó una

alta pureza, el patrón de fragmentación permitió confirmar la relación m/z del ion molecular (271 uma) catión radical, correspondiente a la masa molar del compuesto **6d** (Figura 35). A pesar de no haber empleado resonancia magnética nuclear para confirmar la elucidación de la imina, la caracterización por CG-EM fue considerada suficiente para llevar a cabo el siguiente paso.

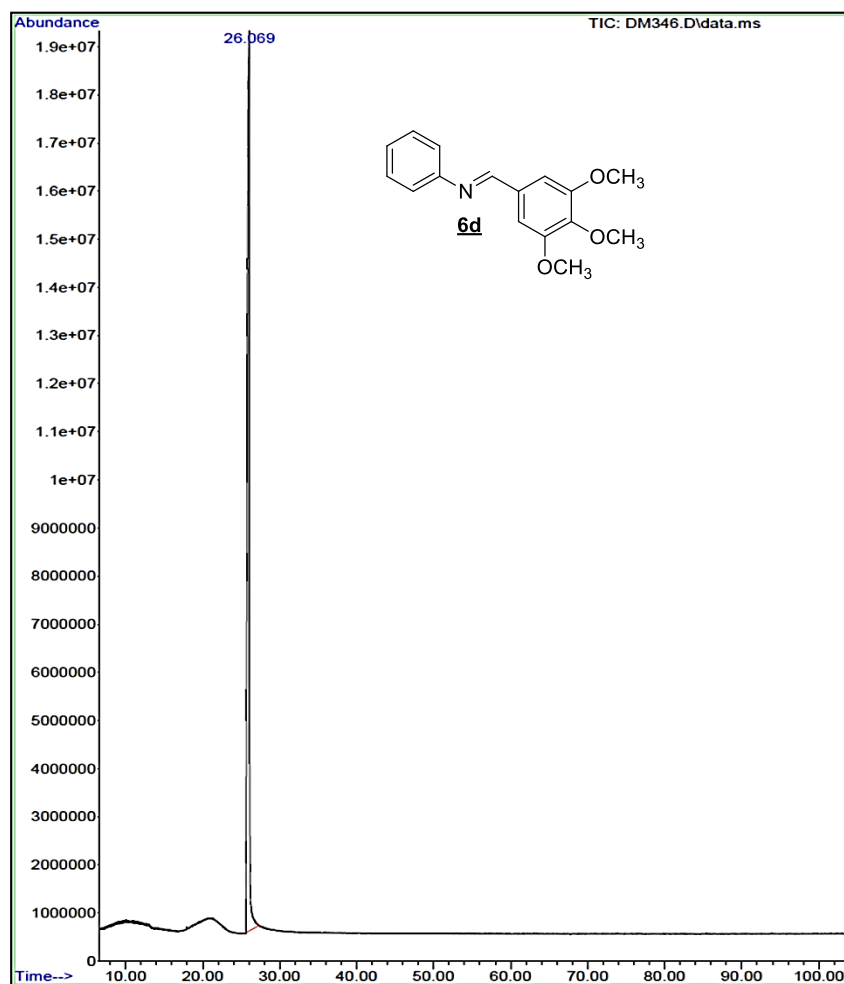


Figura 34. TIC del compuesto **6d**.

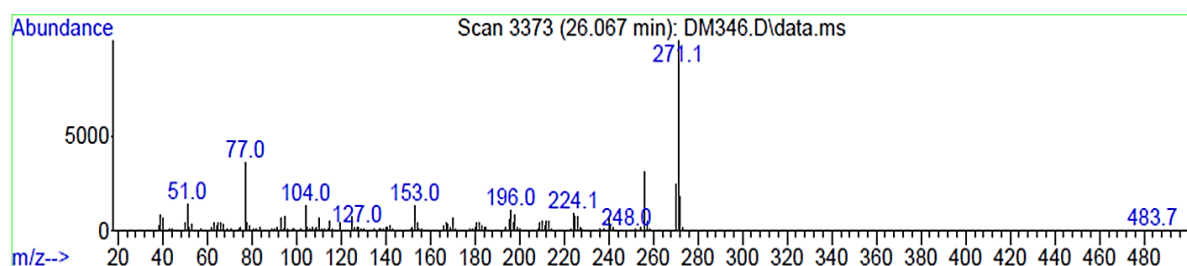


Figura 35. Espectro de masas para la imina **6d**.

Una de las vías para comprobar la estructura de un precursor, intermediario o incluso un producto comercial, es derivatizarlo. En el caso de las iminas obtenidas, éstas servirían como compuestos de partidas para la obtención de las (tetrahydro)quinolinas de interés **8**. Según la hipótesis planteada, la presencia de agua en el medio de reacción podría afectar la formación inicial de la aldimina, y por tanto, de la THQ. Es así como teniendo en las manos la nueva serie de iminas, éstas fueron empleadas junto con la NVP en SDS a pH = 1, logrando obtener por primera vez esta clase de heterociclos vía reacción de imino DA de demanda inversa (Esquema 8, página 58). Así se obtuvieron rendimientos entre el 24 y el 67 % para las quinolinas **7a-i** y del 15 al 66 % para el respectivo compuesto **8a-i** reducido (Tabla 14).

Tabla 14. Aplicación del SDS acuoso para la síntesis de THQs vía reacción imino DA.

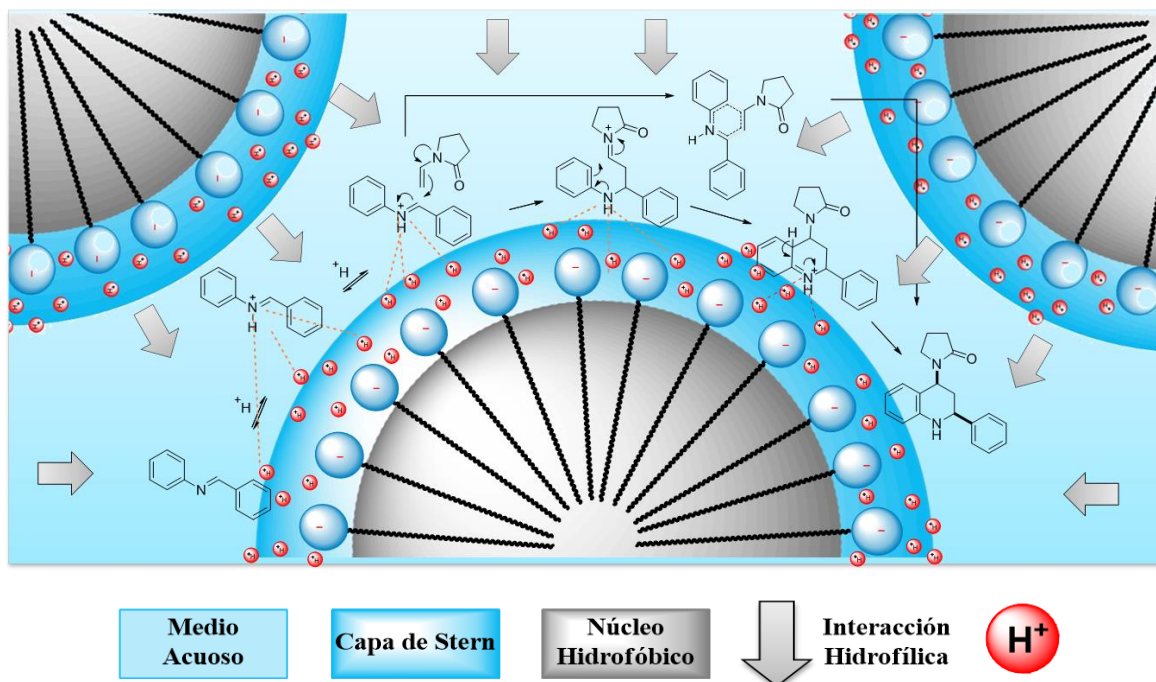
Ent.	Q:THQ	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Estado físico	P.f. (°C)*	Tiempo Rto. (h)	Rto. (%) 7:8
1	7a:8a	H	H	H	H	Blanco	223-224	7	--:50
2	7b:8b	CH ₃	H	H	H	Blanco	192-194	7	60:20
3	7c:8c	OH	H	H	H	Blanco	235-236	6	35:15
4	7d:8d	H	OMe	OMe	OMe	Blanco	205-206	5	52:28
5	7e:8e	CH ₃	OMe	OMe	OMe	Blanco	192-194	4	67:23
6	7f:8f	CH ₂ CH ₃	OMe	OMe	OMe	Blanco	275-276	4	10:66
7	7g:8g	OMe	OMe	OMe	OMe	Blanco	259-261	4	60:22
8	7h:8h	F	OMe	OMe	OMe	Blanco	260-261	4	65:22
9	7i:8i	N ₂ O	OMe	OMe	OMe	Amarillo	280-282	4	24:16

* Valores reportados para las tetrahydroquinolinas **8a-i**

Durante el monitoreo de la reacción fue posible identificar dos nuevos compuestos, los cuales presentaban mayor factor de retención en CCF, alrededor de 0.3 para un sistema de solvente acetato de etilo:éter de petróleo (2:1). El crudo de reacción fue purificado por CC obteniendo dos fracciones correspondientes a las quinolinas **7a-i** (datos físico-químicos idénticos a los obtenidos para los compuestos **5a-r**) y las 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **8a-i**. Los rendimientos de reacción fueron moderados, al igual que su relación diasteromérica. Los puntos de fusión obtenidos para las THQs presentaron valores superiores a 200 °C, los cuales corresponden a compuestos orgánicos polares con masas molares altas y alta organización cristalina.⁴⁵

Según la revisión bibliográfica realizada en cuanto a los esfuerzos sintéticos hacia la obtención de quinolinas, la *N*-vinil pirrolidona (NVP) ha sido un dienófilo ampliamente usado en la síntesis de estos heterociclos de seis miembros, vía reacción de Povarov. Su característica estructural sobresaliente es la alta densidad electrónica que presenta, al igual que su tolerancia a diversos medios de reacción y catalizadores. Por otro lado, según la explicación mecanística dada para la obtención de 2-metil-THQs mediada por micelas, en este caso se espera un comportamiento similar ya que la imina está preformada y la *N*-vinil acetamida fue igualmente usada en la reacción tipo ABB' (Ver, página 88).

El mecanismo de reacción imino DA, tipo ABC, propuesto muestra la interacción inicial entre la imina y los protones libres que se encuentran como contra-iones de la capa de Stern del surfactante aniónico. Esto favorece la formación de un catión iminio, disminuyendo la energía $HOMO_{dienófilo}-LUMO_{dieno}$ y promoviendo la cicloadición con el acercamiento de la NVP, para generar un posible intermediario tipo *zwitterion* y usar como fuerza motriz la aromatización para finalmente obtener el cicloaducto. Sin embargo, como ya se ha mencionado, un posible mecanismo de reacción concertado puede ser favorecido igualmente por la disminución de la barrera energética de la reacción y las interacciones hidrófobas ejercidas por las micelas. Se podría suponer que todas las especies dadas en el mecanismo se encuentren en la región hidrofílica.



Esquema 37. Posible mecanismo de reacción hacia la obtención de las THQs **8a-i**.

Las estructuras obtenidas fueron verificadas igualmente por espectroscopia IR de forma preliminar. El análisis estructural de los derivados oxidados - las quinolinas, fue comparado con el obtenido para las moléculas **5a-r**, indicando que eran estructuras iguales.

El análisis realizado por espectroscopia IR proporcionó resultados preliminares que relacionan los grupos funcionales presentes en la molécula correspondiente con las bandas de absorción.

En esencia, las bandas de absorción principales que pueden ser observadas para la nueva serie de híbridos THQ-CA4, están relacionadas con el grupo NH heterocíclico, los modos vibracionales CH_n y el grupo carbonílico presente en el fragmento proveniente de la NVP.

El nitrógeno del anillo THQ muestra dos tipos de vibraciones de tensión, una a 3317 cm⁻¹ (tensión NH) y otra a 1497 cm⁻¹ (tensión fuera del plano CN).

El grupo carbonílico es fácilmente identificado debido a su banda de absorción, la cual generalmente es intensa y aparece alrededor de 1600 cm⁻¹, lo cual se puede corroborar en el espectro a 1666 cm⁻¹ (Figura 36).

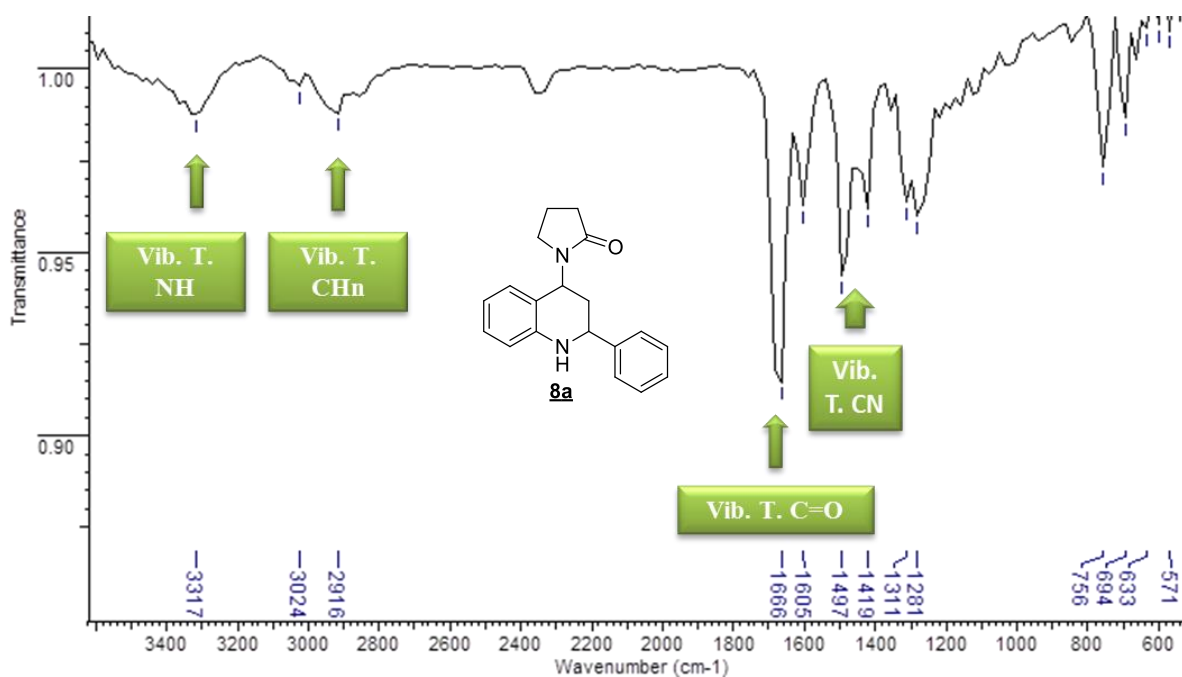


Figura 36. Espectro de infrarrojo de la THQ **8a**.

En el caso de las moléculas que presentan el anillo trimetoxiarilo en C-2 (THQ **8b**) fue posible identificar la aparición de una banda de absorción cercana a 1150 cm^{-1} , atribuida a las vibraciones de los grupos metoxilos (Figura 37).

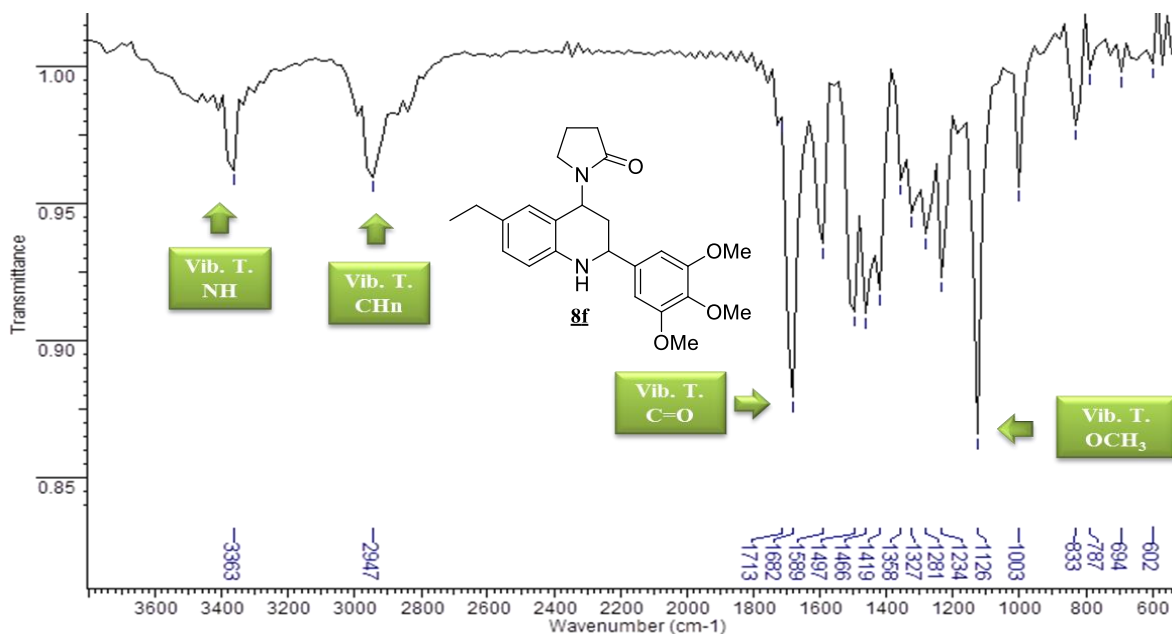


Figura 37. Espectro de infrarrojo de la THQ **8f**.

Con el análisis realizado por IR, fue posible verificar la presencia de bandas de absorción comunes para toda la serie (Tabla 15).

Tabla 15. Características cromatográficas y principales modos de vibración de las THQs **8a-i**.

THQ	Fórmula molecular	P.M. (g/mol)	t_R (min)	EM $[M^+]$ (m/z)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)		
					Vib. T. NH	Vib. T. y F. CHn	Vib. T. C=O
8a	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O	292.16	27.76	292	3317	3024	1666
8b	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O	306.16	28.55	306	3348	3024	1666
8c	C ₁₉ H ₂₀ NO	309.16	49.15	309	3348	3147	1691
8d	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	310.10	44.30	310	3456	2947	1682
8e	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₄	396.20	82.29	396	3341	2931	1682
8f	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₄	410.00	82.24	410	3363	2947	1713
8g	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₅	412.20	82.33	412	3348	2931	1682
8h	C ₂₂ H ₂₅ FN ₂ O ₄	400.18	73.80	400	3352	2931	1675
8i	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₆	309.10	---*	--	3348	2978	1605

* No se identificó por CG-EM.

Se empleó la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, CG-EM, para observar la pureza del producto obtenido y poder relacionar su masa molar con el valor m/z del catión radical.

La molécula modelo de la serie para el análisis por CG-EM, la THQ **8b**, presentó una pureza superior al 99 % (Figura 38).

El análisis del espectro de masas del compuesto **6b** confirmó la presencia del ion molecular que corresponde a su masa molar (306 g/mol) (Figura 39).

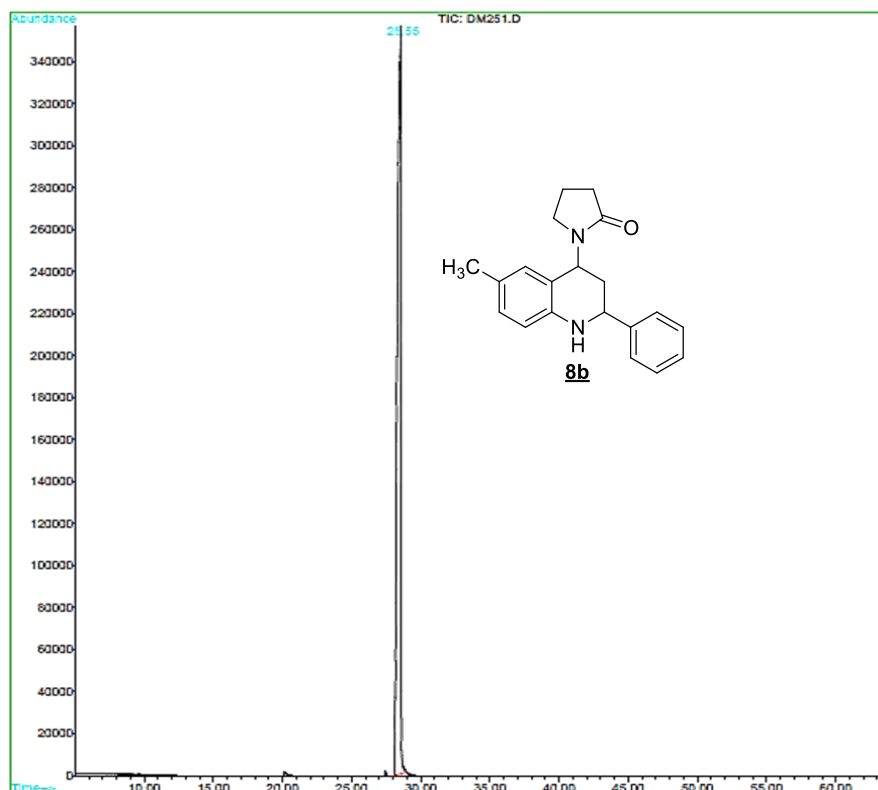


Figura 38. Corriente iónica total reconstruida de la THQ **8a**.

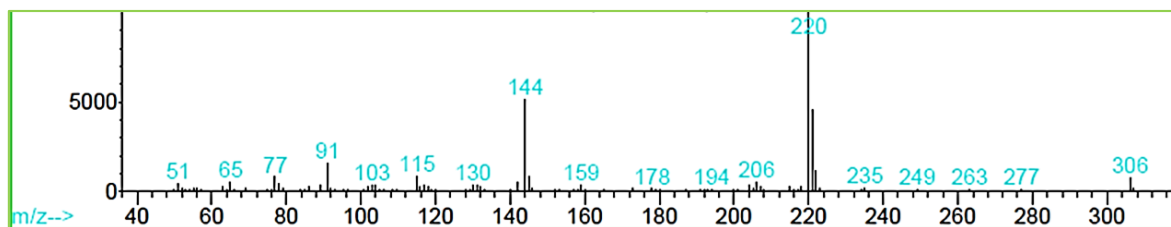
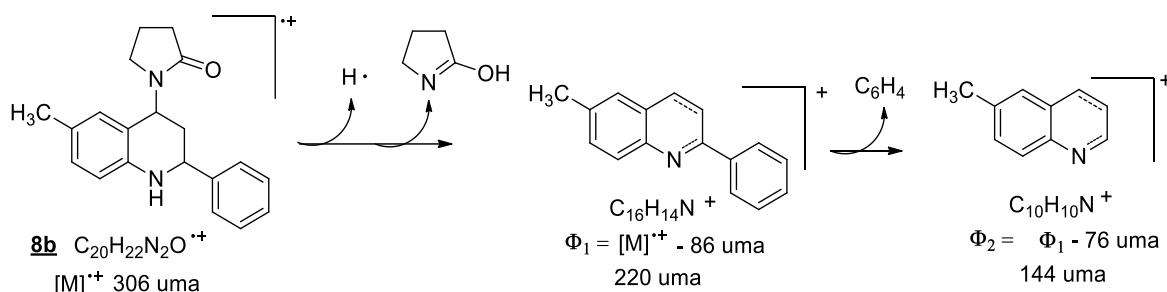


Figura 39. Espectro de masas de la THQ **8b**.

Se observó también los dos picos principales con su relación m/z , 220 y 144 uma, lo que sugiere que el patrón de fragmentación de las THQs 4-sustituidas, involucran un re-arreglo tipo McLafferty, perdiendo el fragmento 2-oxopirrolidin-1-il ($-N(CH_2)_3COH$) y generando el catión fragmento, Φ_1 ($M^+ - 86$, 220 uma), el cual elimina posiblemente bencino (C_6H_4 , 76 uma) (Esquema 38). Este comportamiento es general para toda la serie **8a-i**.



Esquema 38. Posible ruta de fragmentación del catión radical de la THQ **8b**, generado bajo IE.

Con el análisis de las THQs realizado por CG-EM se confirmaron las masas esperadas para cada uno de los compuestos y según la vía de fragmentación propuesta de los iones moleculares, se puede suponer la inclusión de los grupos provenientes de los materiales de partida.

Después de este estudio, se realizó la respectiva toma de los espectros de 1H RMN, evaluando de igual manera la conformación final y por tanto su estereoquímica.

El análisis preliminar de RMN 1H de la THQ **8a** (Figura 40) confirmó la presencia de los fragmentos característicos de su estructura.

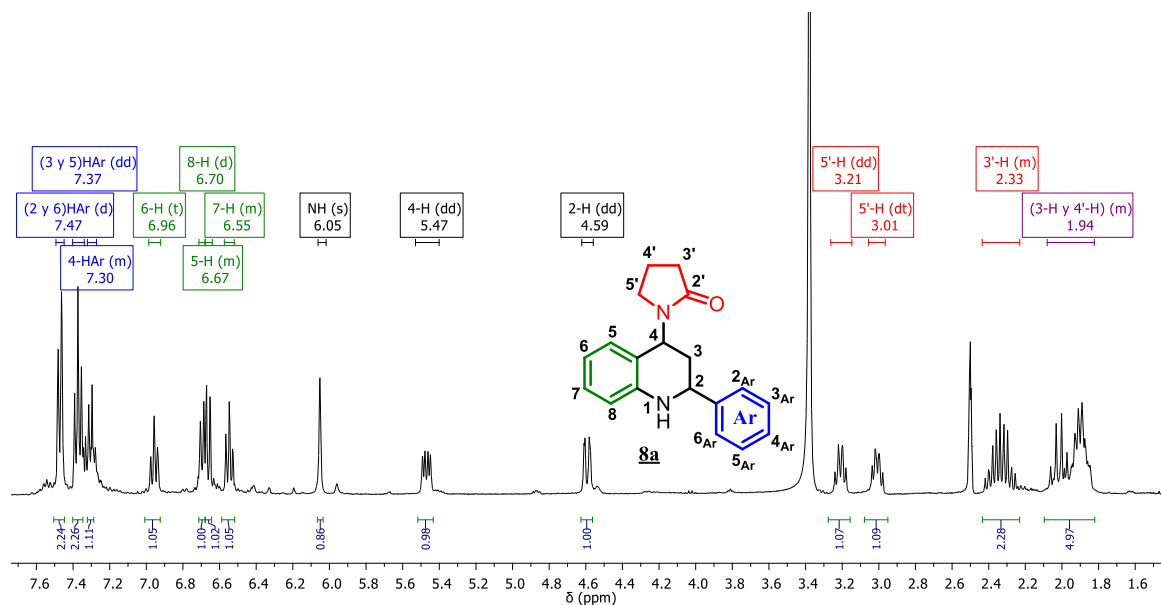


Figura 40. Espectro de RMN 1H (400 MHz) de la THQ **8a**.

En particular, se notaron los protones asociados al grupo oxopirrolidinil, a bajas frecuencias, donde se observan más desplazados en este sentido del espectro, el protón 4'-H (1.97 ppm, m) solapado con 3-H. Los protones ubicados en la posición 3'-C, aparecen como un aparente multiplete debido al efecto AB. Donde por su característica diasterotópica no equivalente magnéticamente se podrían expresar como dos señales independientes (Ref. 69, Capítulo I) (Compuestos **8a** y **8b**, Figura 41).

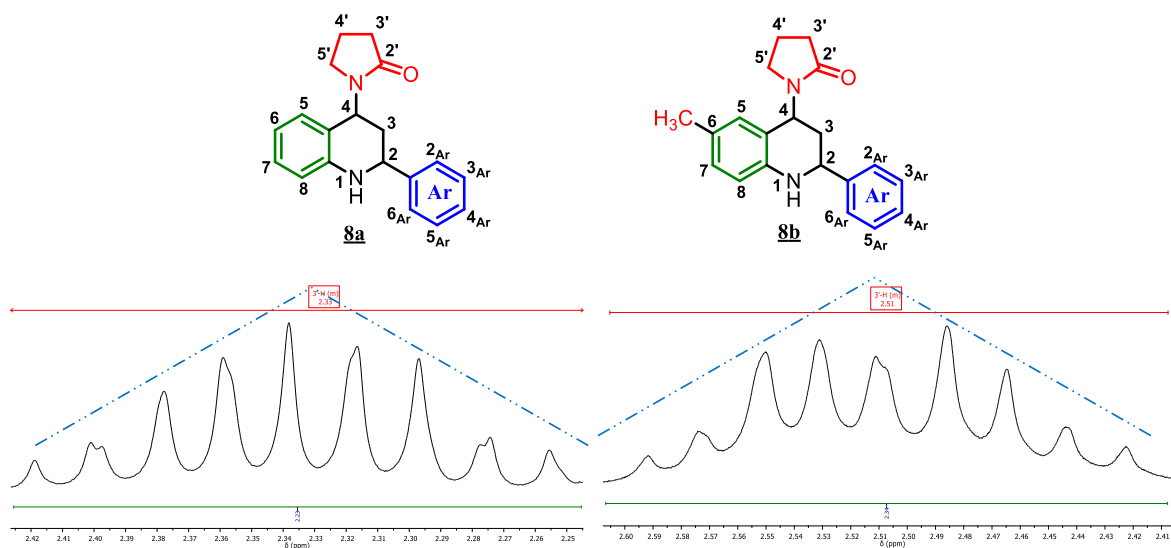


Figura 41. Efecto AB para los protones 3'-H de las THQ, **8a** y **8b**.

Esta característica estructural típica de los anillos saturados de seis y de cinco miembros se resuelve mejor para los protones 3'-H, los cuales aparecen como dos dd a 3.01 y 3.21 ppm. Estos dos protones pueden ser definidos como un sistema AA'XX' y su desapantallamiento por el N amídico vecinal los hace aparecer a frecuencias más altas.

De igual forma, a mayor desplazamiento se encuentran las dos señales adjudicadas a los protones 2-H (4.59 ppm, dd, $J = 11.3, 2.1$ Hz) y 4-H (5.47 ppm, dd, $J = 11.9, 5.5$ Hz), este último a mayor desplazamiento por el efecto del grupo oxopirrolidinil. Así como lo revisado en el capítulo anterior, estas constantes serán claves, más adelante, para determinar la conformación de la tetrahydroquinolina.

Analizando la región comprendida entre 6.6-7.5 ppm, se observó un grupo de señales que presentan desdoblamientos acordes con la disposición de los protones en el esqueleto de la THQ. Las señales de 6-H y 7-H aparecen con pseudo-tripletas anchas debido a la similitud de constantes de acoplamiento, 7.1 y 8.2 Hz del desdoblamiento dd. Así mismo los valores de J_{orto} permiten correlacionar los protones 5-H (6.67 ppm) y 6-H (6.96 ppm), con un valor de 8.2 Hz. Por otro lado, el acoplamiento entre 7-H (6.55 ppm) y 8-H (6.70 ppm) da una constante de 7.4 Hz (Figura 42).

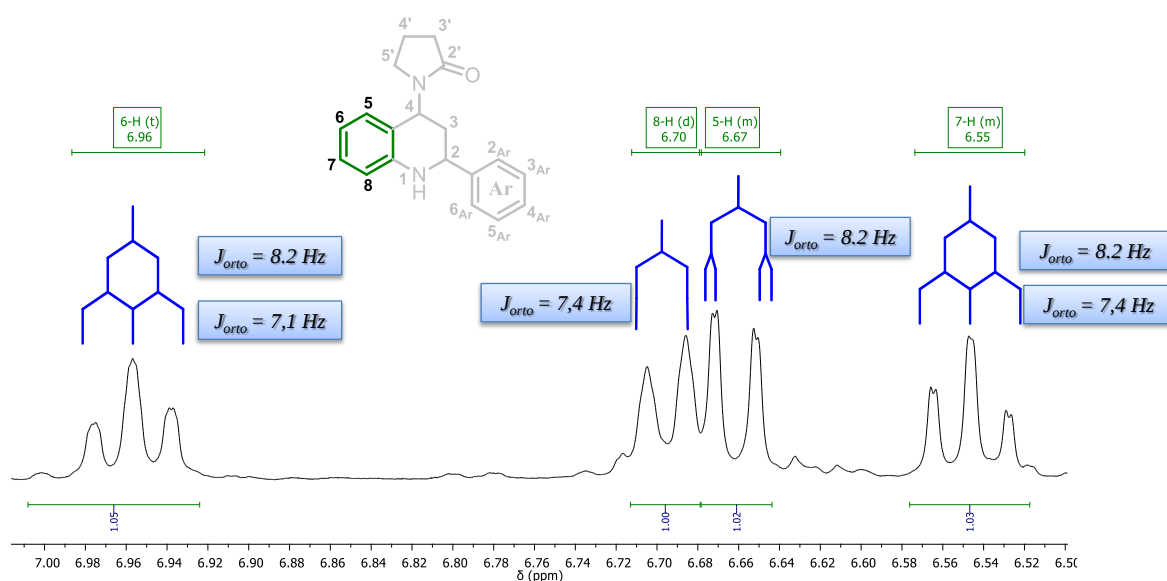


Figura 42. Análisis de la región aromática del compuesto **8a**.

Por último, en el anillo fenilo en C-2, proveniente del benzaldehído, se observó a desplazamientos entre 7.28-7.50 ppm las señales de estos protones. En esta zona se evidenció la equivalencia magnética de los protones 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar} a 7.37 ppm como una dd ('t') e igualmente para los protones 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar} a 7.47 ppm como una dupleta ancha (br. d).

Continuando con la elucidación estructural se evaluó la resonancia magnética nuclear de ¹³C donde se pudo comprobar la existencia del número de carbonos presentes en su estructura. Inicialmente, se correlacionaron cada uno de los

carbonos con ayuda del espectro 2-D que mostraba el acoplamiento heteronuclear, HSQC (Figura 43).

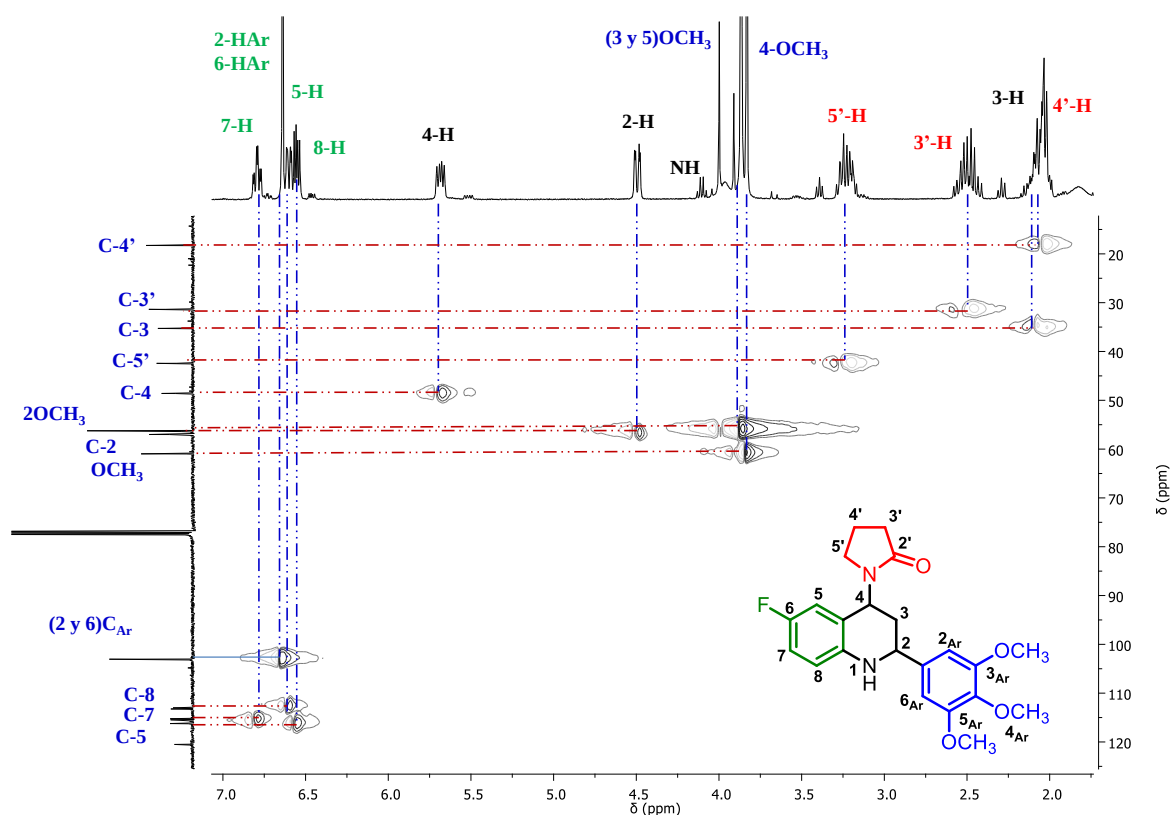


Figura 43. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la THQ **8h**.

De este modo, las señales de los correspondientes a los carbonos fueron identificadas y, por tanto, correlacionas con la organización estructural para toda la serie. Teniendo en cuenta las características de las señales, se analizó el registro obtenido para ^{13}C RMN.

Para esto, se recurrió como ejemplo la 2-fenil-6-flúor-4-(2'-oxopirrolidinil)-THQ (**8h**) debido a que presenta adicionalmente el acoplamiento ArF, observable entre 80 y 160 ppm (Figura 44).

Gracias a la relación hallada por medio del acoplamiento heteronuclear, fue posible llevar a cabo la correlación entre las señales obtenidas y los carbonos presentes en

toda la serie junto con su posición respectiva. Sin embargo, fue necesario analizar el desdoblamiento generado por el flúor con los núcleos de carbón en el anillo THQ.

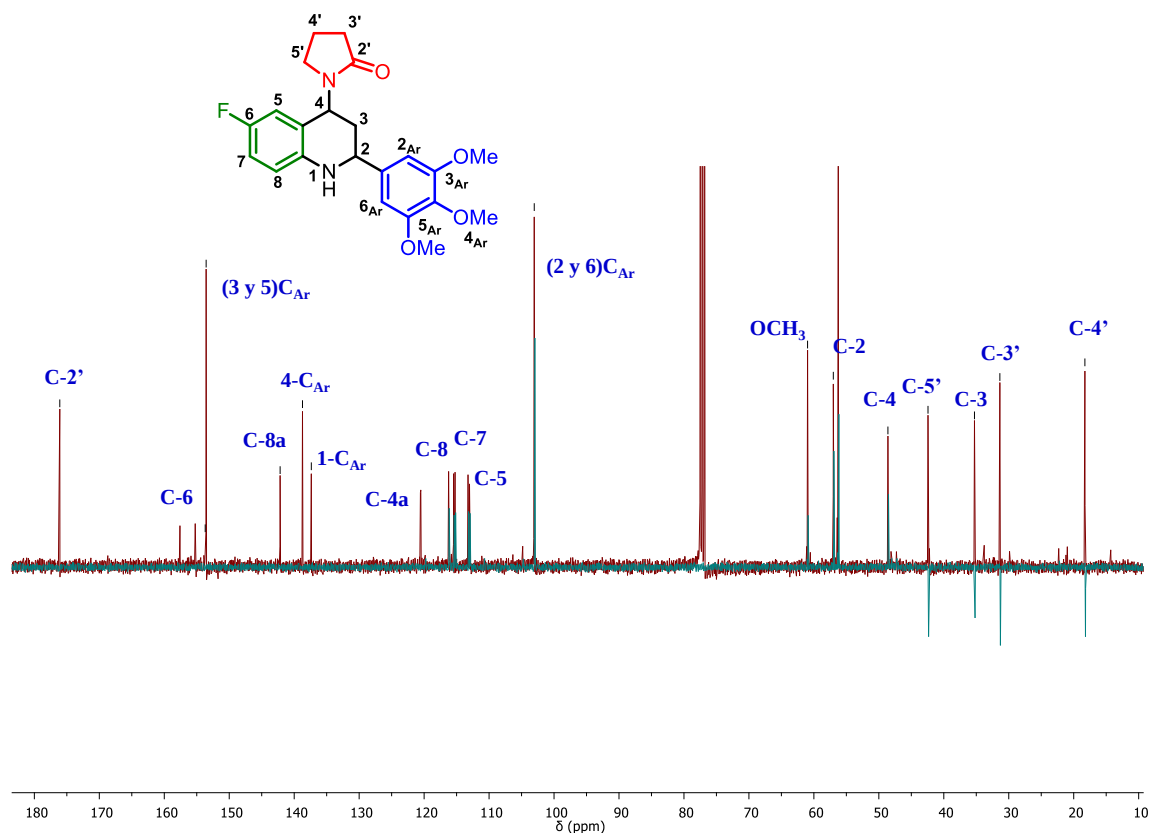


Figura 44. Espectro DEPT-135 superpuesto con ^{13}C de la THQ **8h** y su respectiva asignación.

Según la literatura química, los valores para las constantes de acoplamiento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-F}$, *ipso*, *orto*, *meta* y *para*, tienen valores aproximados a 245, 21, 7 y 3 Hz, respectivamente (Ref. 65, Capítulo I). Por tanto, según lo observado en las características espectrales para la región aromática que contiene al flúor, muestran cuatro señales, C-5 (113.13 ppm), C-7 (115.35 ppm), C-8 (116.19 ppm) que se pueden correlacionar al menos con un H y se encuentran como dupletas (Figura 45).

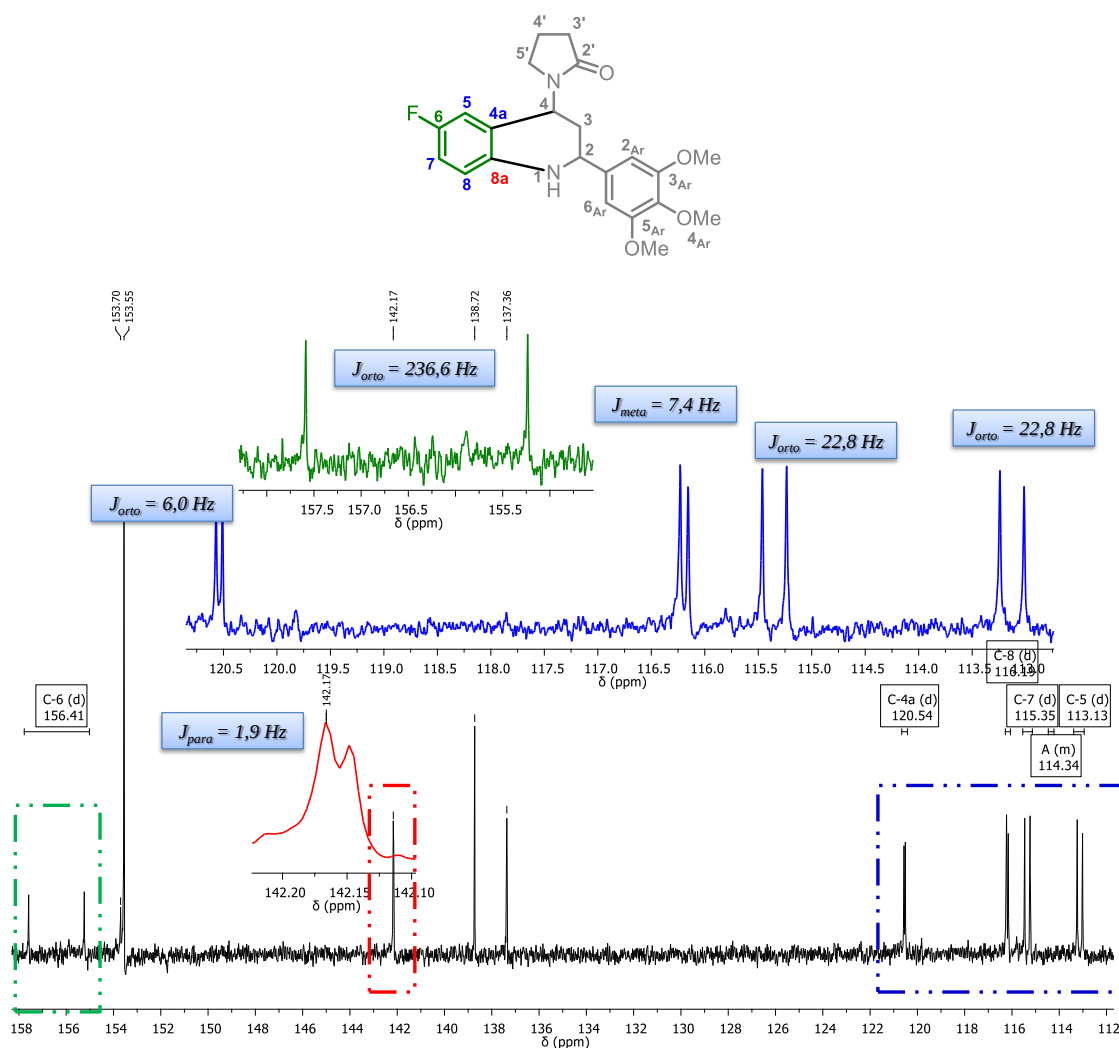


Figura 45. Región aromática del espectro RMN ^{13}C de la THQ **8h** y los acoplamientos $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-F}$.

De igual forma, a campos bajos se puede observar un desdoblamiento adjudicado al acoplamiento entre el carbono en 8a (142.7 ppm) y el flúor. El valor de la constante de acoplamiento en este caso es de 1.9 Hz. Por último, se observa el valor del acoplamiento *ipso*, $J_{\text{ipso}} = 236 \text{ Hz}$, cercano a los valores reportados para el fluorobenceno (Ref. 65, Capítulo 1).

Por tanto, esta nueva serie de compuestos **8a-i** fue caracterizada en su totalidad, obteniendo claramente todos los desplazamientos químicos (δ , ppm) y las

constantes de acoplamiento para todas las regiones características del esqueleto carbonado THQ. Sus valores fueron confirmados por medio de su correlación espectroscópica ^1H - ^1H COSY (Figura 46).

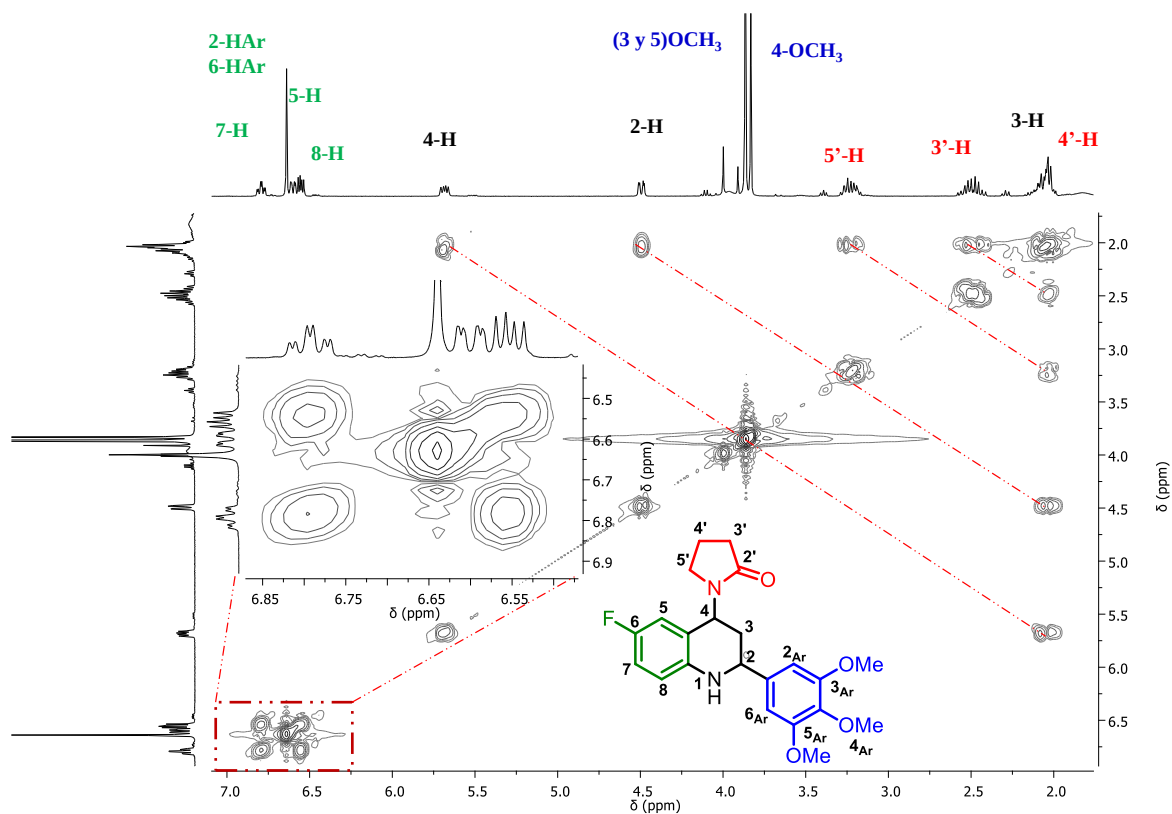
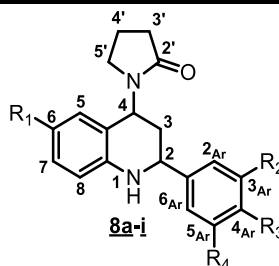


Figura 46. Espectro COSY de la THQ **8h** y los acoplamientos ^1H - ^1H .

Con la asignación realizada acorde a todo el conjunto de experimentos realizados, se cumplió con el objetivo propuesto, obteniendo una nueva serie de 2-aryl-4-oxopirrolidonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, empleando SDS como medio de reacción favorable para su síntesis.

Los parámetros estructurales obtenidos por RMN fueron registrados para toda la serie, indicando ciertas similitudes a través de cada señal (Tabla 16).

Tabla 16. Desplazamiento químico (δ_H , ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN- 1H de las THQs **8a-8i**.



8	Desplazamientos químicos (δ_H, ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento (J, Hz)												
	Protones anillo THQ							Protones grupo arilo (Ar)					
	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	2-HAr y 6-HAr	3-HAr y 5-HAr	4-HAr	3'-H	4'-H	5'-H
8a	4.60, dd, $J = 11.6$, 2.4	2.08 – 1.82, m	5.47, dd, $J = 11.9$, 5.5	6.67, m	6.96, t, $J = 7.2$	6.57 – 6.52, m	6.70, d, $J = 7.6$	7.47, d, $J = 7.1$	7.37, dd, $J = 13.5$, 5.8	7.32 – 7.27, m	2.44 – 2.23, m	2.08 – 1.82, m	3.01, dt, $J = 9.3$, 6.8
8b	4.69 – 4.49, m	2.16 – 1.94, m	5.78 – 5.61, m	6.68, s	---	6.51, d, $J = 8.0$	6.88, d, $J = 7.9$	7.43, d, $J = 7.0$	7.37, t, $J = 7.2$	7.34 – 7.28, m	2.64 – 2.38, m	2.16 – 1.94, m	3.30 – 3.13, m
8c	4.47, d, $J = 10.5$	3.05 – 2.96, m	5.42, d, $J = 5.9$	6.20, d, $J = 2.2$	---	6.45, dd, $J = 8.5$, 2.3	6.52, d, $J = 8.5$	7.46, d, $J = 7.1$	7.35, t, $J = 7.4$	7.28, t, $J = 7.3$	1.95 – 1.88, m	2.03 – 1.95, m	2.33, t, $J = 8.0$
8d	4.54, dd, $J = 10.8$, 2.8	2.14-1.97, m	5.71, dd, $J = 11.4$, 6.2	6.62, dd, $J = 8.1$, 0.8	7.07, t, $J = 7.4$	6.72, t, $J = 7.4$	6.87, br. d, $J = 7.6$	6.65, s	---	---	2.58-2.40, m	2.14-1.97, m	3.27-3.17, m
8e	4.50, dd, $J = 10.9$, 2.7	2.14 – 1.96, m	5.69, dd, $J = 11.5$, 6.4	6.67, br. s	---	6.88, d, $J = 8.1$	6.53, d, $J = 8.1$	6.65, s	---	---	2.60 – 2.41, m	2.14 – 1.96, m	3.29 – 3.16, m

<u>8f</u>	4.51, dd, $J = 10.9,$ 2.2	2.13 – 1.96, m	5.70, dd, $J = 11.7,$ 6.1	6.69, s	---	6.56, d, $J = 8.1$	6.91, d, J $= 8.1$	6.65, s	---	---	2.41, m	2.13 – 1.96, m	3.22, $J =$ 9.8
<u>8g</u>	4.51 – 4.43, m	3.29 – 3.17, m	5.71, dd, $J = 11.8,$ 6.3	6.47, d, $J =$ 2.2	---	6.69, dt, $J = 7.6,$ 3.9	6.58, d, J $= 8.7$	6.66, s,	---	---	3.29 – 3.17, m	2.16 – 1.96, m	2.58 – 2.39, m
<u>8h</u>	4.49, dd, $J = 11.0,$ 2.5	2.13 – 1.97, m	5.68, dd, $J = 11.5,$ 6.3	6.55, dd, $J =$ 8.7, 4.7	---	6.79, td, $J = 8.3,$ 2.7	6.60, dd, $J = 9.6,$ 2.4	6.64, s	---	---	2.59 – 2.39, m	2.13 – 1.97, m	3.22, ddd, $J =$ 16.6, 9.6, 4.6
<u>8i</u>	4.65, dd, $J = 11.1,$ 2.8	2.19 – 2.03, m	5.65, dd, $J = 12.1,$ 5.3	7.74, s	---	7.96, dd, $J =$ 8.9, 2.5	6.61, d, J $= 9.0$	6.58, s	---	---	2.65 – 2.42, m	2.19 – 2.03, m	3.28, t, J $= 7.0$

La reacción de imino DA se caracteriza por sus bondades, ofreciendo en el producto final, alta regio y diastereoselectividad. En el caso específico de los precursores empleados, fue aislado únicamente un tipo de regioisómero y un diastéromero. El isómero obtenido fue identificado gracias a las constantes de acoplamiento características para sistemas *trans* o *axial-axial*. Este acoplamiento característico fue identificado en los protones 2-H y 4-H, los cuales presentaron valores de constantes $J > 10$ Hz (Figura 47).

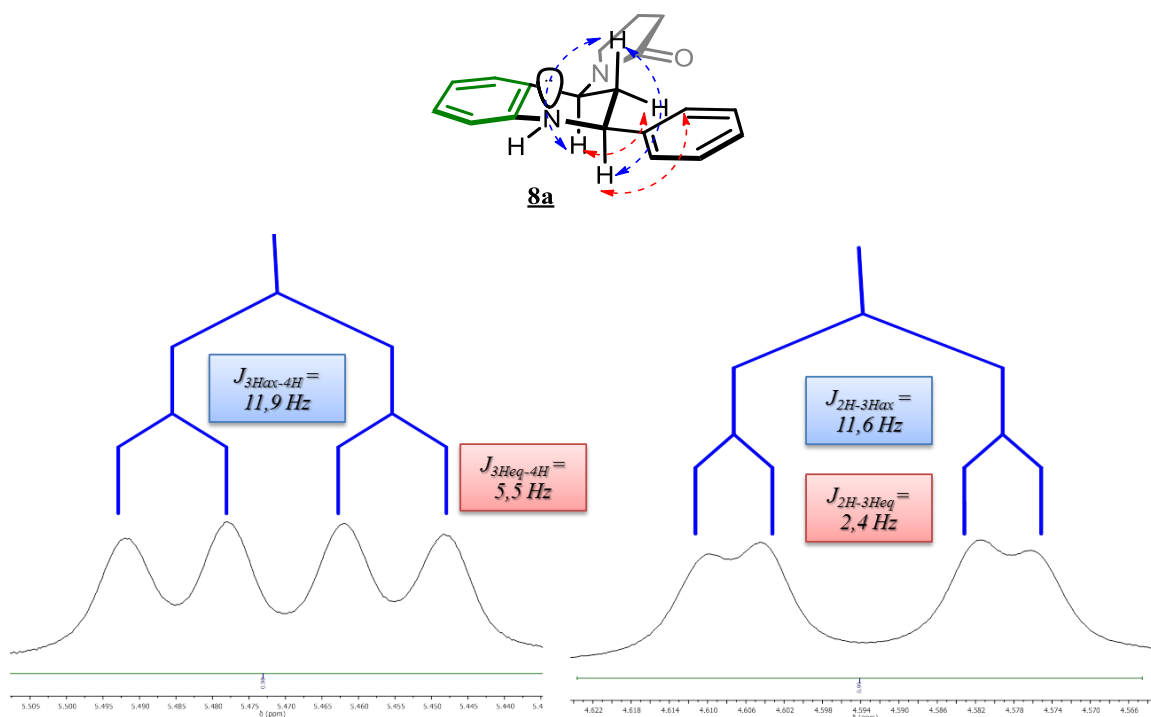
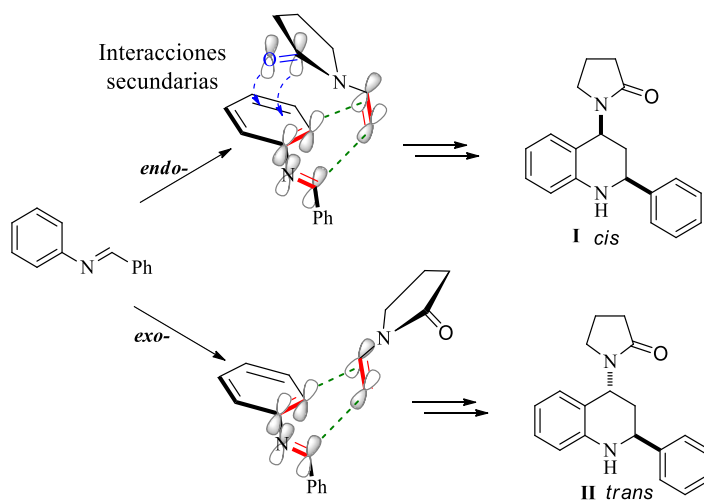


Figura 47. Conformación *trans* entre los protones 2-H y 3-H; 3-H y 4-H con sus constantes de acoplamiento de la THQ **8a**.

La explicación teórica del comportamiento de diastereoselectivo de la reacción tipo **ABC**, puede ser argumentada bajo los mismos parámetros de la reacción tipo **ABB'**. En este caso la diferencia de la obtención previa de la imina.

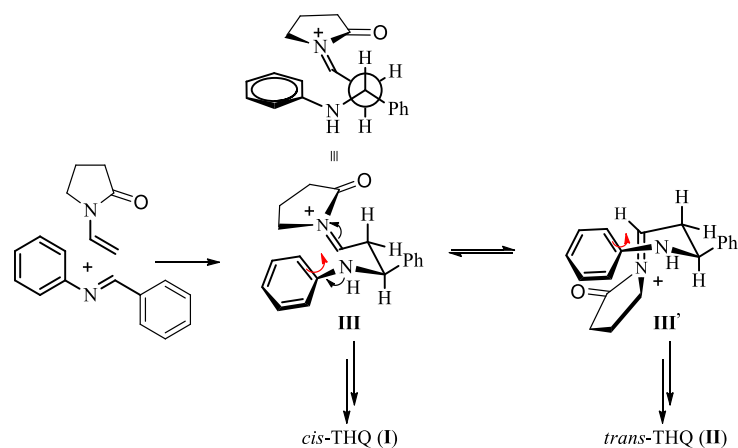
De igual forma, como se dejó entredicho en el análisis del mecanismo de reacción, la cicloadición pueda ocurrir vía una reacción concertada conduciendo a los dos isómeros *cis* o *trans*. Allí se contemplan diferentes factores, donde se destacan la orientación del dienófilo y el acercamiento hacia el dieno, que puede ser de una

forma *endo* o *exo*, actuando también fuerzas intermoleculares secundarias (Esquema 39).



Esquema 39. Aproximación *endo* o *exo* entre el dieno y el dienófilo ante la posible vía de reacción concertada.

No obstante, la preferencia del isómero *cis*, comprobada por los resultados experimentales no se descarta que la reacción ocurra a través de un mecanismo por pasos. Esto principalmente debido a las evidencias que han encontrado algunos autores, las cuales se ajustan a un mecanismo vía formación del ion iminio y posterior ataque electrofílico aromático al carbono C-4 de la tetrahidroquinolina.⁴⁵ La conformación del intermediario puede estar afectada por la rotación del enlace C-3 y C-4. Esto implica que la orientación del anillo pirrolidonil pueda estar pseudo-ecuatorial (III') o en posición axial (III). Por tanto, la disposición *cis* queda establecida con respecto a grupo fenilo en C-2, el cual también quedaría dispuesto en dirección pseudo-ecuatorial (III) (Esquema 40).



Esquema 40. Posible orientación del intermediario de reacción a través de un mecanismo por pasos hacia la síntesis de la nueva serie de THQs **8a-i**.

Con estos resultados del análisis estructural se caracterizaron las THQs obtenidas. Las quinolinas sintetizadas por la reacción imino DA en medios micelares, fueron igualmente aisladas y empleadas para el análisis de bioensayos como parte final de esta investigación.

4. Conclusiones

Se llevó a cabo la obtención de una nueva serie de 18 híbridos quinolin-combretastatina A4, **5a-5r**, con rendimientos entre 55 y el 82 %, empleando CAN como agente catalítico, diferentes anilinas, benzaldehídos sustituidos con grupos funcionales, electrodonadores y electroaceptores.

Acorde a la literatura, se comprobó la acción del CAN como agente oxidante, permitiendo la oxidación del análogo reducido, la THQ, mediante la eliminación del grupo etoxilo y rearomatización del sistema hacia la obtención final de la quinolina.

Con miras a evaluar parámetros de reacción acordes con la química verde, se utilizó la activación mecanoquímica, libre de solvente, para la obtención de una serie de nueve iminas **6a-6i**, con excelentes rendimientos, superiores al 93 %, empleando diferentes anilinas y benzaldehídos sustituidos.

Utilizando el SDS en medio acuoso a pH = 1.0, se llevó a cabo la reacción de imino DA (reacción de Povarov), entre las iminas obtenidas preliminarmente (aza-dienos) y la *N*-vinil pirrolidona. Dando como resultado la preparación de una pequeña librería de nueve novedosas 2-aril-4-oxopirrolidonil-THQs **8a-8i** con rendimientos entre el 24-67 %.

La elucidación estructural de las quinolinas **5a-5r** y tetrahydroquinolinas **8a-8i**, fue realizada por diferentes técnicas instrumentales, incluyendo IR, CG-EM y RMN. De igual forma se confirmó la conformación estereoquímica de las THQ, indicando la selectividad hacia el isómero *axial-axial*.

5. Bibliografía

1. Gantier, J. C.; Fournet, A.; Munos, M. H.; Hocquemiller, R. The Effect of Some 2-Substituted Quinolines Isolated from *Galipea longiflora* on *Plasmodium vinckei petteri* Infected Mice. *Planta Med.*, **1996**, 62, 285-286.
2. Fournet, A.; Mahieux, R.; Fakhfakh, M. A.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. Substituted Quinolines Induce Inhibition of Proliferation of HTLV-1 Infected Cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 891-894.
3. Bedoya, L.; Abad, M.; Calonge, E.; Saavedra, L.; Gutierrez, M.; Kouznetsov, V. V.; Alcamia, J.; Bermejo, P. Quinoline-based compounds as modulators of HIV transcription through NF- κ B and Sp1 inhibition. *Antiviral Res.*, **2010**, 87, 338-344.
4. Copp, B. R. Antimycobacterial natural products. *Nat. Prod. Rep.*, **2003**, 20, 535-557.
5. Wallace, O.; Lauwers, K.; Jones, S.; Dodge, J. Tetrahydroquinoline-Based Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 1907-1910.
6. Gorea, V.; Maa, V.; Yinb, R.; Ligutti, J.; Immke, D.; Dohertya, L.; Norman, M. Structure–activity relationship (SAR) investigations of tetrahydroquinolines as BKCa agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 3573-3578.
7. Kumar, A.; Srivastava, S.; Gupta, G.; Chaturvedi, V.; Sinha, S.; Srivastava, R. Natural Product Inspired Diversity Oriented Synthesis of Tetrahydroquinoline Scaffolds as Antitubercular Agent. *ACS Comb. Sci.*, **2011**, 13, 65-71.
8. Muñoz A.; Sojo F.; Merchan Arenas, D.; Kouznetsov V. V.; Arvelo F. Cytotoxic effects of new *trans* 2,4-diaryl-*r*-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and their interaction with antitumoral drugs gemcitabine and paclitaxel on cellular lines of human breast cancer. *Chem.-Biol. Interact.*, **2011**, 189, 215-221.

9. Han, B.; Jia, X.; Jin, X.; Zhou, Y.; Yang, L.; Liu, Z.; Yu, W. A CAN-initiated aza-Diels–Alder reaction for a facile synthesis of 4-amido-*N*-yl tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 3545-3547.
10. Xue, Z.; Samanta, A.; Whittlesey, B. R.; Mayer, M. F. Tetrahydroquinoline syntheses induced with catalytic amounts of viologen additives. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6064-6067.
11. Zhang, W.; Guo, Y.; Liu, Z.; Jin, X.; Yang, L.; Liu, Z. Photochemically catalyzed Diels–Alder reaction of arylimines with *N*-vinylpyrrolidinone and *N*-vinylcarbazole by 2,4,6-triphenylpyrylium salt: synthesis of 4-heterocycle-substituted tetrahydroquinoline derivatives. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 1325-1333.
12. Zhou, Y.; Jia, X.; Li, R.; Liu, Z.; Wu, L. Nitrosonium (NO⁺) initiated and cation radical-mediated imino Diels–Alder reaction. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8937-8939.
13. Kouznetsov, V. V.; Romero Bohórquez, A. R.; Astudillo Saavedra, L.; Fierro Medina, R. An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines based on three component imino Diels-Alder reaction. *Molecular Diversity*, 2006, 10, 29-37.
14. Savitha, G.; Perumal, P. T. An efficient one-pot synthesis of tetrahydroquinoline derivatives via an aza Diels–Alder reaction mediated by CAN in an aqueous medium and oxidation to heteroaryl quinolines. *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 3589-3593.
15. Spanedda, M. V.; Hoang, V. D.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. and Begue, J. Aza-Diels–Alder reaction in fluorinated alcohols. A one-pot synthesis of tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 217-219.
16. Gaddam, V.; Nagarajan, R. A one-pot synthetic approach to the functionalized isomeric ellipticine derivatives through an imino Diels–Alder reaction. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1243-1248.
17. Meunier, B. Hybrid Molecules with a Dual Mode of Action: Dream or Reality? *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 69-77.

18. Baker, M. Fragment-based lead discovery grows up. *Nature Reviews: Drug Discovery*, **2013**, 12, 5-7.
19. Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Hamel, E.; Lin, C. M.; Alberts, D. S.; Garcia-Kendall, D. Isolation and structure of the strong cell growth and tubulin inhibitor combretastatin A-4. *Experientia*, **1989**, 45, 209-211.
20. Jordan, A.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T. Tubulin as a Target for Anticancer Drugs: Agents Which Interact with the Mitotic Spindle. *Med. Res. Rev.*, **1998**, 18, 259-296.
21. Bane, S. Interactions of Colchicine With Tubulin. *Pharmac. Ther.*, **1991**, 51, 377-401.
22. Bhattacharyya, B.; Panda, D.; Gupta, S.; Banerjee, M. Anti-Mitotic Activity of Colchicine and the Structural Basis for Its Interaction with Tubulin. *Med. Res. Rev.*, **2008**, 28, 155-183.
23. Yan Lu, Y.; Chen, J.; Xiao, M.; Li, W.; Miller, D. An Overview of Tubulin Inhibitors That Interact with the Colchicine Binding Site. *Pharm. Res.*, **2012**, 29, 2943-2971.
24. Hu, Y.; Lu, X.; Chen, K.; Yan, R.; Shan Li, Q.; Zhu, H. Design, synthesis, biological evaluation and molecular modeling of 1,3,4-oxadiazoline analogs of combretastatin-A4 as novel antitubulin agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 903-909.
25. Odlo, K.; Hentzen, J.; Fournier dit Chabert, J.; Ducki, S.; Gani, J.; Sylte, I.; Skrede, M.; Flørenes, V.; Hanse, T. 1,5-Disubstituted 1,2,3-triazoles as *cis*-restricted analogues of combretastatin A-4: Synthesis, molecular modeling and evaluation as cytotoxic agents and inhibitors of tubulin. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 4829-4838.
26. Ducki, S.; Rennison, D.; Woo, M.; Kendall, A.; Chabert, J.; McGown, A.; Lawrence, N. Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerization. Part 1: Synthesis and biological evaluation of antivasculature activity. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 7698-7710.

27. Lai, M-J.; Chang, J-Y.; Lee, H-Y.; Kuo, Ch-Ch.; Lin, M-H.; Hsieh, H-P.; Chang, Ch-Y.; Wu, J-S.; Wu, S-Y.; Shey, K-S.; Liou, J-P. Synthesis and biological evaluation of 1-(4'-Indolyl and 6'-Quinoliny) indoles as a new class of potent anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 3623-3629.
28. Lee, L.; Robb, L.; Lee, M.; Davis, R.; Mackay, H.; Chavda, S.; Babu, B.; O'Brien, L.; Risinger, A.; Mooberry, L.; Lee, M. Design, Synthesis, and Biological Evaluations of 2,5-Diaryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoline Analogs of Combretastatin-A4. *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 325-334.
29. Nien, Ch-Y.; Chen, Y-Ch.; Kuo, Ch-Ch.; Hsieh, H-P.; Chang, Ch-Y.; Wu, J-S.; Wu, S-Y.; Liou, J-P.; Chang, J-Y. 5-Amino-2-Aroylquinolines as Highly Potent Tubulin Polymerization Inhibitors. *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 2309-2313.
30. Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A. Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 3091-3113.
31. Hargreaves, R.; David, C.; Whitesell, L.; LaBarbera, D.; Jamil, A.; Chapuis, J.; Skibo, E. Discovery of Quinolinediones Exhibiting a Heat Shock Response and Angiogenesis Inhibition. *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 2492-2501.
32. Bortolotti, B.; Leardini, V.; Nanni, D.; Zanardi, G. DDQ-mediated formation of carbon-carbon bonds: Oxidation of imines. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 10157-10174.
33. Sridharan, V.; Menéndez, J. C. Cerium (IV) Ammonium Nitrate as a Catalyst in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 3805-3849.
34. Nair, V.; Mathew, J.; Radhakrishnan, K. V. Oxidative addition of 1,3-dicarbonyl compounds to alkenes mediated by Cerium(IV) ammonium nitrate and manganese(III) acetate: a comparative study. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1996**, 1, 1487-1490.
35. Al-Ekabi, H.; Mayo, P. D. Surface photochemistry: the cds photoinduced dimerization of *N*-vinylcarbazole. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 6277-6284.

36. Han, B.; Jia, X.; Jin, X.; Zhou, Y.; Yang, L.; Liu, Z.; Yu, W. A CAN-initiated aza-Diels–Alder reaction for a facile synthesis of 4-amido-*N*-yl tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 3545-3547.
37. Zhang, Y.; Deschepper, D. J.; Gilbert, T. M.; Say, K. S.; Klump, D. A. Superacid promoted reactions of *N*-acyliminium salts and evidence for the involvement of superelectrophiles. *Chem. Commun.*, **2007**, 10, 4032-4034.
38. Solingapuram, K.; Tokarz, M.; Malunchuk, A.; Zheng, C.; Gilbert, T.; Klumpp, D. *N*-Heterocyclic superelectrophiles and evidence for single electron transfer chemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 14388-14389.
39. Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C.; New Findings on the Cerium(IV) Ammonium Nitrate Catalyzed Povarov Reaction: Stereoselective Synthesis of 4-Alkoxy-2-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline Derivatives. *Synthesis*, **2008**, 1039-1044.
40. Conley, R. T. Espectroscopia Infrarroja. Ed. española, ALHAMBRA. México, **1979**. p. 126-139, 140-145.
41. Varma, R. S. Chemical activation by mechanochemical mixing, microwave and ultrasonic irradiation. *Green Chem.*, **2008**, 10, 1129-1130.
42. Beyer, M.; Clausen-Schaumann, H. Mechanochemistry: The Mechanical Activation of Covalent Bonds. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2921-2948.
43. Kouznetsov, V.; Palma, A. LAS IMINAS, Sustratos Versátiles en la Construcción de Heterociclos Nitrogenados. Ediciones UIS, Bucaramanga, Colombia, **2000**.
44. Katritzky, A. R.; Jain, R.; Lomaka, A.; Petrukhin, R.; Maran, U.; Karelson, M. Perspective on the Relationship between Melting Points and Chemical Structure. *Crystal Growth & Design*, **2001**, 1, 261-265.
45. Alves, M. J.; Azoia, N. G.; Fortes, A. G. Regio- and stereo-selective aza-Diels–Alder reaction of ethyl glyoxylate 4-methoxyphenylimine with 1,3-dienes in the presence of BF₃·Et₂O. Evidence for a non-concerted mechanism. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 727-734.

Capítulo III

Búsqueda y desarrollo de medios de reacción eco-amigables hacia la síntesis multicomponente de aza-policiclos tipo isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona, vía reacción imino DA de tres componentes

1. Antecedentes

1.1. Presencia de alcaloides aza-policíclicos en la naturaleza

Entre los estudios sobre sistemas heterocíclicos, se destacan los de productos naturales con el esqueleto aromático polinuclear nitrogenado. Como un reconocimiento anticipado a estos sistemas se puede mencionar los reportes realizados sobre los alcaloides tipo ergot, los cuales presentan una biogénesis común junto con el anillo quinolínic e indólico. Estos compuestos tienen una característica estructural exclusiva, referente a la fusión aparente del anillo indol y la perhidroquinolina (ergolina, ácido lisérgico y LSD).¹

Otros productos naturales aza-policíclicos que muestran fusión análoga son los alcaloides de núcleo isoindolo[2,1-a]isoquinolínic. Sistemas como la nuevamina (*Berberis darwinii*), jamtina² (*Cocculus hirsutus*), hirsutina³ (*Cocculus hirsutus*), cohirsitinina⁴ (*Cocculus hirsutus*), mangochinina⁵ (*Manglietia chingii*) y criptaustolina (*Cryptocarya bowie*) (Figura 48).

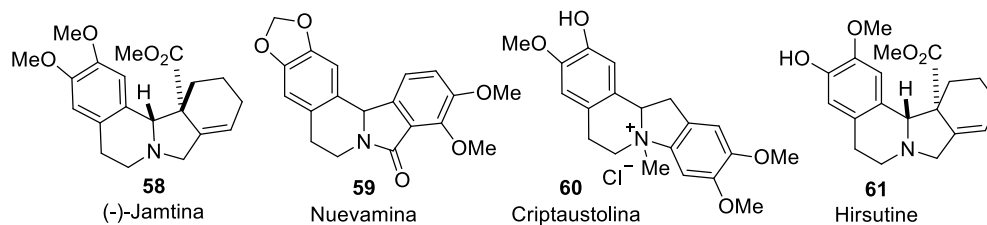


Figura 48. Alcaloides aza policíclicos, presentes en la naturaleza.

Estas moléculas contienen motivos estructurales que ayudan a la interacción con proteínas y ácidos nucleicos, favoreciendo la expresión de actividades biológicas como anti-hipertensivos,⁶ antivirales,⁷ anti-isquémicos,⁸ anti-hiperglicémicos,⁹ antidepresivos,¹⁰ entre otras. A pesar de la importante presencia de compuestos aza-policíclicos en la naturaleza, la dificultad de aislamiento y purificación han permitido desarrollar una serie de rutas sintéticas lineales hacia la obtención de estos compuestos y sus derivados.^{11,12,13}

1.2. Aspectos sintéticos en la preparación de aza-policiclos y análogos isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona

La síntesis de las isoindolo[2,1-a]quinolinas (**62-64**) similares se realizó con el fin de buscar su bio-aplicación en terapias antitumoral y antibacteriana encontrando una potente actividad inhibidora de Topo II y ADN girasas ^{14,15} (Figura 49).

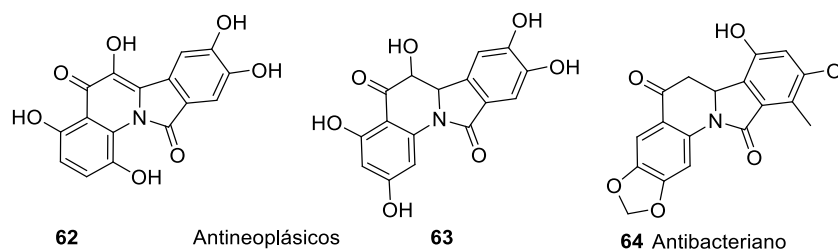
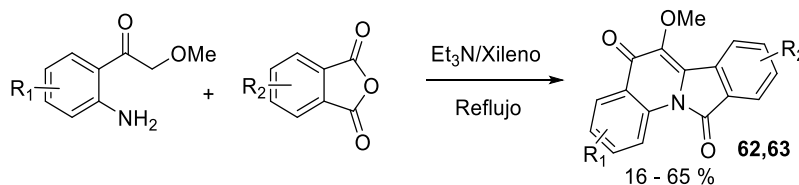


Figura 49. Isoindolo- e indanona-quinolinas con actividad biológica.

En recientes reportes es notorio la presencia de motivos moleculares como esqueletos de dihidro- y tetrahydroquinolinas, grupos carbonilo, amina e hidroxilo en sistemas poli-aromáticos con actividad antitumoral inhibidores de Topo I y II.¹⁶

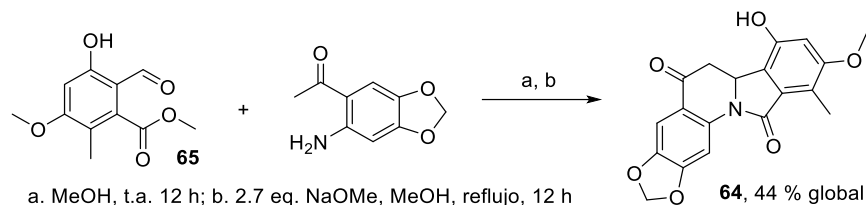
En la búsqueda continua de moléculas activas en los programas de investigación, aplicando las técnicas de cribado virtual, se han planteado estrategias para la síntesis de isoindolo[2,1-a]quinolina (**62 y 63**) debido a sus promisorias actividades. Reacciones propuestas implican el uso de anhídrido ftálico y diferentes 2-aminoacetofenonas en xileno a 200 °C empleando como base Et₃N¹⁴ (Esquema 41).



Esquema 41. Síntesis de isoindolo[2,1-a]quinolinas a partir de 2-aminoacetofenonas y anhídrido ftálico.

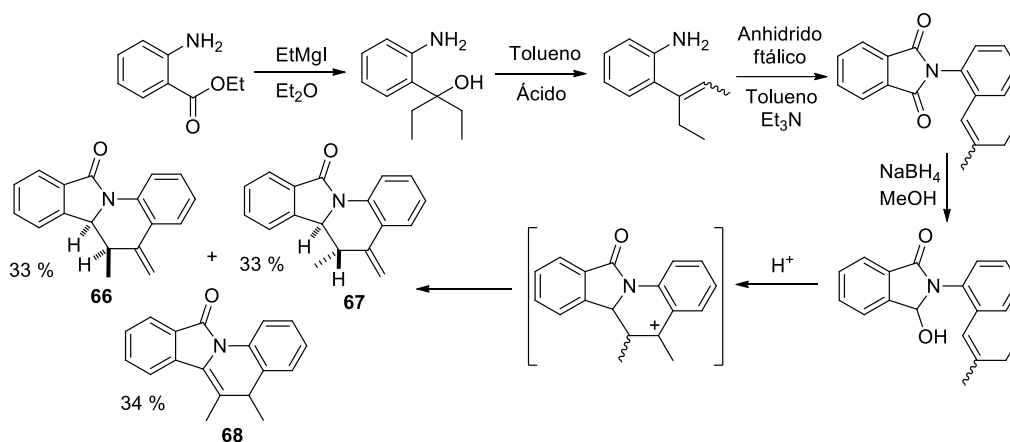
Otro estudio llevado a cabo hacia la síntesis del compuesto **64** fue propuesto por Lübers y col. en donde se empleó la condensación entre anilinas y aldehídos tipo **65**. En este caso se utilizó una ruta de dos pasos con tiempos de reacción globales

de 24 h. El rendimiento total obtenido fue tan solo del 44 % en MeOH a reflujo¹⁵ (Esquema 42).



Esquema 42. Síntesis de isoindolo[2,1-a]quinolinas partiendo de anilinas y aldehídos.

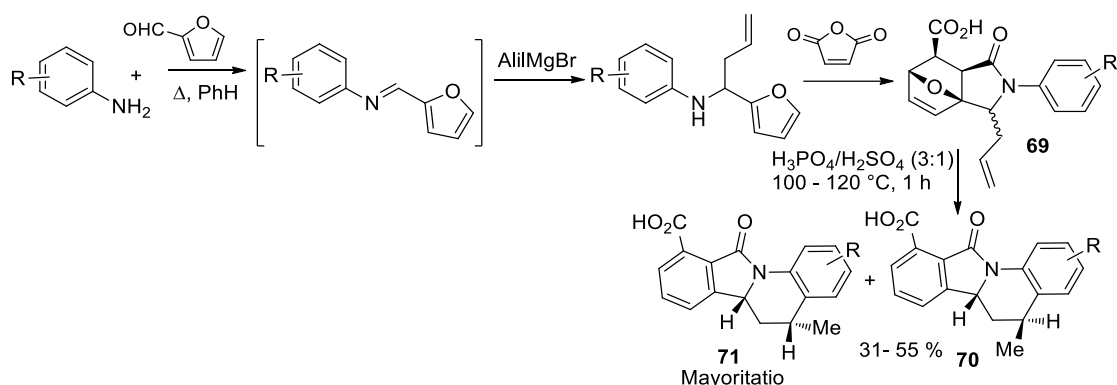
El uso de *N*-ftalimidas y posterior ciclación intramolecular olefínica permite la obtención de la arquitectura de isoindolo[2,1-a]quinolina. Estos sistemas ftalimídicos pueden ser generados a través de anilinas y anhídrido ftálico. Su reducción y posterior ciclación vía un O-alquenil intermediario, un ion aciliminio, son pasos propuestos claves para la obtención de los heterociclos poliaromáticos. Las cinco etapas demuestran la necesidad de solventes como éter etílico anhidro, tolueno y metanol; y aditivos como Et₃N, reductores como NaBH₄, ácidos, entre otros, obteniendo hasta tres productos cíclicos (**66** - **68**)¹⁷ (Esquema 43). La ruta similar incluyendo grupos arilo en el esqueleto ha sido planteada por Epszajn y colegas.¹⁸



Esquema 43. Síntesis de isoindolo[2,1-a]quinolina vía olefinación del ión aciliminio.

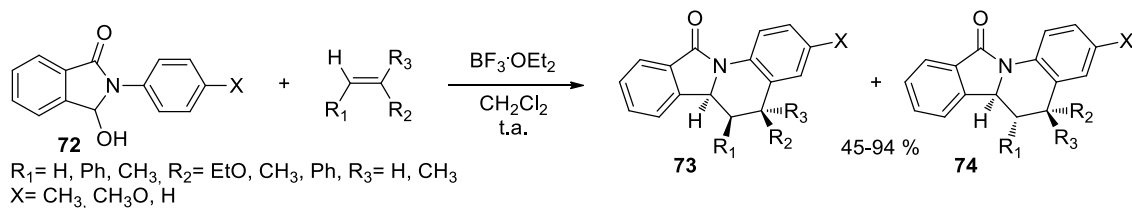
El desarrollo sintético de estos sistemas durante el periodo 1966 - 2004 fue revisado.¹⁹ Los autores de esta revisión incluyen la reacción de DA entre el anhídrido maléico y un fragmento del furfuraldehído en la ruta sintética obteniendo

exo-3-aza-10-oxatriciclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-8-enos (**69**) como intermediarios para la obtención de las mezclas de isómeros (**70** y **71**)²⁰ (Esquema 44).



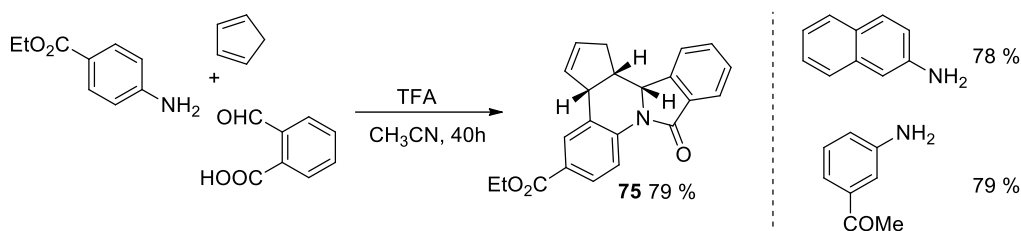
Esquema 44. Síntesis de isoindolo[2,1-a]quinolina vía ciclación intramolecular.

Las altas temperaturas y extensos tiempos de reacción hacen notoria la necesidad de proponer nuevas estrategias. Así como ocurren las reacciones de ciclación intramolecular, se ha propuesto la reacción de cicloadición [4+2] entre *N*-arilftalimidias (**72**) y alquenos, hacia la formación de isoindolo[2,1-a]quinolin-11-onas, vía intermediarios *N*-aciliminio. Esta reacción es catalizada con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a temperatura ambiente en CH_2Cl_2 con buenos rendimientos (45 - 94 %). Sin embargo, se observó también la presencia de dos diastereoisómeros, *cis/trans*, con una clara preferencia hacia el sistema *trans* (**73**)^{21,22} (Esquema 45).



Esquema 45. Cicloadición [4+2] de isoindolo[2,1-a]quinolina catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Otro método nuevo sin la intervención de ftalimidias como precursores fue empleado por el grupo de Khadem.²³ En este caso se llevó a cabo la reacción de tres componentes con anilinas, el ácido ftaldehídico y el ciclopentadieno. El heterociclo pentacíclico **75** y sus análogos fueron obtenidos empleando ácido trifluoroacético (TFA) como catalizador en acetonitrilo durante 40 h de reacción (Esquema 46).



Esquema 46. Síntesis de isoindolo[2,1-*a*]quinolina vía reacción de Povarov catalizada por TFA.

Este compuesto y sus análogos han sido sintetizados con resultados favorables en cuanto a rendimiento. Sin embargo, hay algunos puntos prácticos que restringen el uso de otros precursores, con miras a la generación de diversidad molecular. Se puede considerar que existe un campo inexplorado de sistemas tetracíclicos que incluyen los anillos isoindolo y quinolina, - isoindolo[2,1-*a*]quinolin-11-onas. Adicionalmente, los parámetros de reacción que se han reportado hasta el momento incluyen rutas lineales, solventes convencionales que representan riesgos ambientales y aditivos ácidos para promover la reacción. Estos aspectos negativos dejan abierta la discusión en cuanto a la optimización de una metodología que permita incluir motivos estructurales claves en el diseño racional de moléculas activas.

Se mencionó antes que emplear una ruta sintética robusta como la reacción de imino DA (reacción de Povarov) permite usar diversos sistemas catalíticos y medios que reduzcan los riesgos para el operario y el medio ambiente. Es por esto que se desea continuar con la síntesis de isoindolo[2,1-*a*]quinolin-11-onas a través de procesos más verdes hacia la búsqueda de nuevos compuestos cabeza de serie en ensayos biológicos.

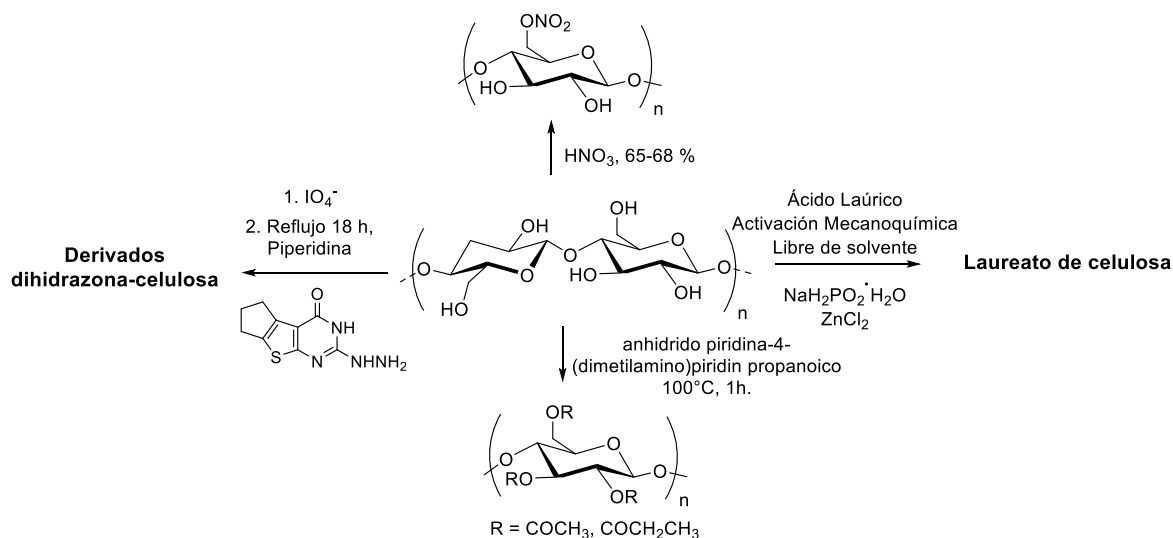
Una de las metodologías más explotadas hacia la aplicación de la química verde es usar la naturaleza como fuente de precursores renovables y medios de reacción. Entre los polímeros naturales más abundantes e igualmente aprovechados en catálisis heterogénea y libre de solvente ha sido la celulosa. Por tanto, modificar la celulosa para ser empleada como aditivo en reacciones químicas resulta ser una

estrategia novedosa y viable, en especial en reacciones de química orgánica que son promovidas por ácidos de Brønsted.

1.3. Modificaciones estructurales de la celulosa y su importancia en la síntesis orgánica, química verde y en el desarrollo de nuevos materiales

La biomasa es la fuente más importante de productos de interés para la industria química, especialmente por su aplicación como fuente de energía, cosmético, aditivo en comidas, agroquímicos y compuestos farmacéuticos. Los biopolímeros como el almidón, quitosan y celulosa han sido de gran aceptación y usados en la producción de biocombustibles y nuevos materiales debido a sus características biodegradables y renovables. La celulosa es el más abundante de estos materiales de partida renovables y ha sido empleado ampliamente en la industria del papel y como fuente energética.²⁴

Por otro lado, este polisacárido ha sido utilizado en la preparación de diversos productos importantes, incluyendo sus derivados acetatos,²⁵ nitrato,²⁶ laureato,²⁷ hidrazonas²⁸ y sulfatos²⁹ (Esquema 47).



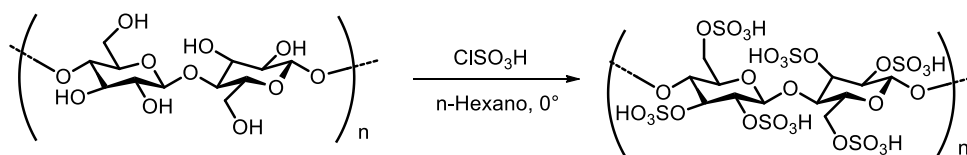
Esquema 47. Derivados de la celulosa.

Debido al interés constante por usar parámetros verdes de reacción, los químicos orgánicos han incluido estas alternativas en diferentes rutas sintéticas, en especial aquellas en las que sus precursores y catalizadores toleran un amplio rango de condiciones de reacción. Debido a esto, es posible reducir la generación de residuos y el consumo energético en la estrategia de síntesis.

Algunos derivados de la celulosa como el ácido clorosulfónico anclado a la celulosa (Cell-SO₃H), han sido de interés en síntesis orgánica, hacia la producción de nuevas entidades químicas, implementando procesos más verdes.

1.3.1. Síntesis y aplicaciones del ácido clorosulfónico anclado a la celulosa (Cell-SO₃H)

La preparación de celulosa sulfonada, conocida como ácido clorosulfónico soportado en celulosas Cell-SO₃H, se lleva a cabo vía un proceso de sulfatación de la celulosa en diferentes solventes como hexano y el cloroformo a bajas temperaturas^{30,31} (Esquema 48).

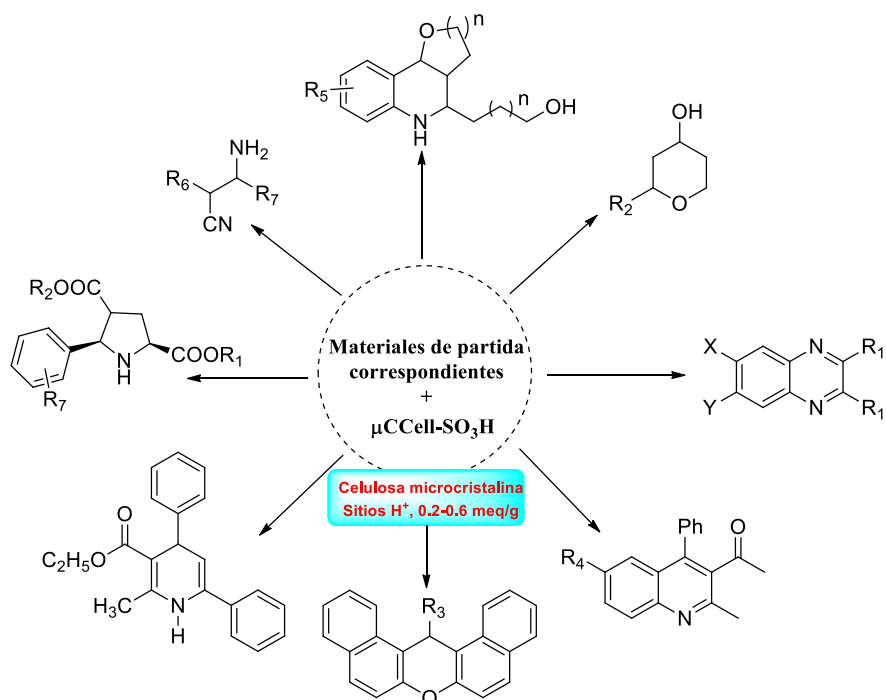


Esquema 48. Síntesis de Cell-SO₃H.

Este sólido ácido ha sido esencialmente utilizado como aditivo o catalizador para promover reacciones mediadas por ácidos de Brønsted. Su utilidad fue demostrada en la obtención de compuestos como aril-14*H*-dibenzo[*a,j*]xantenos, 1,4-dihidropiridinas asimétricas de Hantzsch,³² tetrahidropiranoles vía reacción de Prins,³³ síntesis de pirrolidinas funcionalizadas vía cicloadición 1,3-dipolar de iluros tipo azometino,³⁴ síntesis de derivados quinoxalina,³⁵ síntesis de tetrahydroquinolinas a través de la reacción de imino Diels-Alder³⁶ y quinolinas vía reacción de Frideländer³⁷ (Esquema 49). Así como se han empleado diferentes

parámetros de reacción, la cantidad de grupos hidroxilo sustituidos, grado de sustitución, resultó diferente, con valores entre 0.2-0.6 H⁺ meq/g.

Otras aplicaciones de la celulosa se basan en mejorar la resistencia mecánica de algunos materiales como es el caso de cauchos y espumas, a través de la aplicación de polvo de celulosa acetilado. En este estudio se encontró una mejora en la capacidad de elongación de gomas naturales, mejor adhesión y resitencia.³⁸



Esquema 49. Aplicación del sólido ácido, $\mu\text{Cell-SO}_3\text{H}$, en química orgánica.

A pesar de la utilidad de este biopolímero modificado, la caracterización exhaustiva no ha sido reportada. Sin embargo, la descripción de la morfología de la celulosa microcristalina ha sido descrita años atrás a través de técnicas como difracción de rayos X (DRX), microscopía electrónica de barrido (SEM, screening electronic microscopy) y RMN.³⁹

En nuestra investigación, la celulosa fue molida y posteriormente sulfonada para obtener un sólido ácido catalítico y usarlo como promotor en la reacción imino DA. Por tanto, según la información recopilada sobre las propiedades de la celulosa y su derivado sólido ácido, Cell-SO₃H, en este capítulo se estableció un protocolo

basado en su aplicación como sólido ácido promotor, hacia la síntesis de nuevas isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ona.

2. Parte experimental

2.1. Generalidades

Las condiciones experimentales empleadas fueron mencionadas en el capítulo I, utilizando algunos análisis instrumentales adicionales. Para la asignación de los protones aromáticos de la posición C-5 fue asignada la siguiente nomenclatura de acuerdo al grupo en C-5. Para el 2-metoxifenol (guayacol), los protones fueron llamados H_{Gu}, para los protones del grupo anisol se asignaron como H_{An} y para al grupo benzodioxolo, proveniente del isosafrole, los protones se denominaron H_{Bd}. El estudio de fluorescencia de energía dispersa de rayos X (ED-XRF, energy dispersive Fluorescence X-Ray) fue realizado en un espectrómetro Shimadzu EDX-800HS, detector en estado sólido Si (Li), tubo de Rh como fuente de rayos-X, colimado a 1 mm sin filtro. El análisis de difracción de rayos X de polvo fue llevado a cabo en un difractómetro de polvo BRUKER modelo D8 ADVANCE, geometría DaVinci, 40kV, 30mA, divergencia 0.6 mm, muestreador 0.01526° 2θ, rango de 3.5-70° 2θ, radiación CuKα, filtro Ni con un detector lineal LynxEve. Tiempo de medición 1s. Las micrografías de SEM fueron tomadas en un microscopio electrónico de barrido, FEI, QUANTA FEG 650 modelo, Emisión de Campo, detectores ETD, BSED, LFD, GSED para la adquisición de imágenes y detección SDD APOLLO X prueba para rayos-X.

2.2. Síntesis multicomponente de aza-policiclos tipo isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ona, vía un proceso cascada, reacción imino Diels-Alder/lactamización intramolecular

2.2.1. Metodología General

2.2.1.1. Procedimiento para la preparación de ácido sulfónico anclado a celulosa amorfa, AMCell-SO₃H

La celulosa amorfa molida (AMCell) fue preparada a partir de la celulosa microcristalina comercial (μ CCell), usando un molino de bolas de alta velocidad de vibración, con una frecuencia de 60 Hz, con una bola de ágata ($d = 51.6$ mm, 186.25 g) y choque directo en un plato de ágata. La μ CCell fue dispuesta en el plato de ágata y sobre esta, una bola del mismo material, el molino fue cerrado, usando la máxima frecuencia (60 Hz) durante 24 h. Posteriormente, 5 g de AMCell fueron dispersos en 30 mL of CHCl₃ a 0 °C y el ClSO₃H (0.60 mL) fue adicionado suavemente a través de un goteo continuo a la mezcla de reacción. Después de una hora de reacción, el HCl fue removido, el sólido fue filtrado, lavado inmediatamente con metanol (2x10 mL), secado, y usado en la reacción tipo cascada después de una completa caracterización por las técnicas, IR, ED-XRF, XRD y SEM.

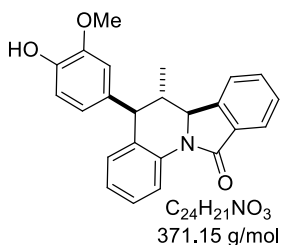
2.2.1.2. Procedimiento general para la síntesis multicomponente de 6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-onas catalizada por AMCell-SO₃H usando fenilpropenos como dienófilos

Una mezcla de la respectiva arilamina **1** (1 mmol), ácido ftaldehídico **10** (1.1 mmol) y AMCell-SO₃H (0.06 g)³⁰ fue dispuesta en un reactor de 25 mL con agitación vigorosa. Después de 5 min el correspondiente alqueno **9a-c** (1.2 mmol) fue adicionado. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C durante 4-8 h. Después de finalizar la reacción, según lo indicado por CCF en el tiempo apropiado, la mezcla de reacción fue lavada con acetona (3 x 20 mL). El catalizador fue filtrado, secado y usado en el siguiente ciclo. La acetona fue evaporada para obtener el crudo del producto **11a-s** el cual fue purificado por CC, usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil mezclas éter de petróleo y acetato de

etilo (2:1), para obtener los derivados isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas **11a-s** (Tabla 17).

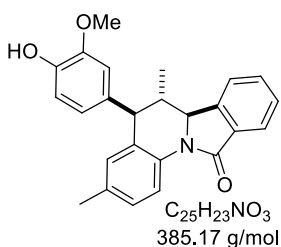
Tabla 17. Síntesis de nuevas isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas **11a-s**.

Entrada	Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	11a	H	H	H	H	OH	OMe
2	11b	H	Me	H	H	OH	OMe
3	11c	H	OMe	H	H	OH	OMe
4	11d	H	Et	H	H	OH	OMe
5	11e	H	F	H	H	OH	OMe
6	11f	H	NO ₂	H	H	OH	OMe
7	11g	H	H	H	CN	OH	OMe
8	11h	H	H	H	NO ₂	OH	OMe
9	11i	H	H	H	F	OH	OMe
10	11j	H	-OCH ₂ O-	H	H	OH	OMe
11	11k	-CH=CH- CH=CH-	H	H	H	OH	OMe
12	11l	H	H	H	OMe	H	H
13	11m	H	Me	H	H	OMe	H
14	11n	H	Et	H	H	OMe	H
15	11o	H	NO ₂	H	H	OMe	H
16	11p	H	-OCH ₂ O-	H	H	OMe	H
17	11q	-CH=CH- CH=CH-	H	H	H	OMe	H
18	11r	H	H	H	H	-O-CH ₂ -O-	H
19	11s	H	Me	H	H	-O-CH ₂ -O-	H



Trans-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-6,6a-dihidroisoindolo-[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11a).

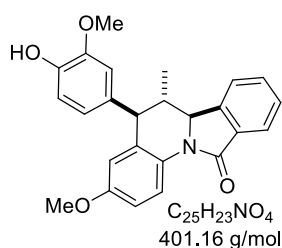
En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.10 g (1.05 mmol) de anilina 1, 0.17g (1.1 mmol) ácido ftaldehídico 10 y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.20 g (1.2 mmol) de isoeugenol 9a. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 5 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 390 mg (1.05 mmol, 78 %) de 11a como un sólido blanco; Rf: 0.55 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 238-241 °C; IR (KBr): 3271, 1682, 1126 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17 (3H, d, J = 6.5 Hz, CH₃), 1.91 (1H, td, J = 11.0, 6.5 Hz, 6-H), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.86 (1H, d, J = 11.1 Hz, 5-H), 4.79 (1H, d, J = 10.6 Hz, 6a-H), 6.62 (1H, d, J = 8.1 Hz, 6-H_{Gu}), 6.65 (1H, br. s, 2-H_{Gu}), 6.73 (2H, m, 4-H y 5-H_{Gu}), 6.98 (1H, t, J = 7.5 Hz, 2-H), 7.24 (1H, t, J = 7.6 Hz, 3-H), 7.60 (1H, t, J = 7.4 Hz, 8-H), 7.69 (1H, t, J = 7.1 Hz, 9-H), 7.76 (1H, d, J = 7.6 Hz, 7-H), 7.86 (1H, d, J = 7.5 Hz, 1-H), 8.36 (1H, d, J = 8.0 Hz, 10-H), 8.90 (1H, s, OH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 15.8, 40.3, 51.4, 55.6, 63.3, 112.6, 115.3, 119.5, 122.2, 123.6, 123.7, 124.8, 126.3, 128.7, 129.9, 131.2, 131.9, 132.3, 134.3, 135.5, 143.5, 145.3, 147.8, 165.0; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 42.77 min., m/z (%): 371 (M⁺, 80), 342 (20), 246 (22), 232 (100), 220 (50), 151 (91); Anal. calculado para C₂₄H₂₁NO₃: C, 77.61; H, 5.70; N, 3.77.



Trans-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3,6-dimetil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11b).

En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.14 g (1.3 mmol) de *p*-toluidina, 0.21g (1.4 mmol) ácido ftaldehídico 10 y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.26 g (1.6 mmol) de isoeugenol 9a. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 5 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 397 mg (1.03 mmol, 74 %) de 11b como un sólido blanco; Rf: 0.55 (1:1, éter de petróleo/acetato

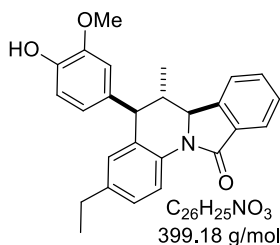
de etilo); P.f.: 230-232 °C; IR (KBr): 3394, 1666, 1126 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 1.41 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, 5-CH₃), 2.05 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, 3-CH₃), 2.68 (1H, m, 6-H), 3.09 (3H, s, OCH₃), 3.39 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, 5H), 5.30 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, 6a-H), 7.28 (1H, s, 2-H_{Gu}), 7.32 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, 6-H_{Gu}), 7.41 (2H, d, *J* = 9.7 Hz, 4-H y 5-H_{Gu}), 7.55 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, 2-H), 8.26 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, 8-H), 8.41 - 8.35 (1H, m, 9-H), 8.71 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, 7-H), 8.79 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, 10-H), 9.14 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 1-H), 9.46 (1H, s, OH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 13.2, 45.3, 46.1, 50.9, 54.9, 55.1, 61.2, 110.8, 111.4, 115.4, 121.8, 122.3, 123.1, 124.7, 127.4, 128.9, 130.6, 131.9, 132.5, 134.3, 141.4, 144.3, 147.7, 150.0, 164.1; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 40.60 min., m/z (%) 385 (M⁺, 5), 260 (8), 246 (100); Anal. calculado para C₂₅H₂₃NO₃: C, 77.90; H, 6.01; N, 3.63.



Trans-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metoxi-6-metil-6,6a-dihidroisoindolo-[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11c).

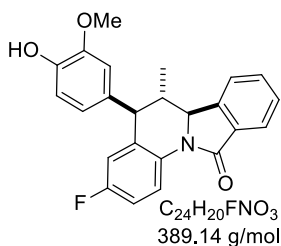
En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.15 g (1.3 mmol) de *p*-anisidina, 0.21g (1.4 mmol) ácido ftaldehídico **10** y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.26 g (1.6 mmol) de isoeugenol **9a**. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 5 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 325 mg (0.81 mmol, 65 %) de **11c** como un sólido blanco; R_f: 0.50 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 219-221 °C; IR (KBr): 3380, 1682, 1122 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 1.16 (3H, d, *J* = 5.4 Hz, CH₃), 1.95 – 1.84 (1H, m, 6-H), 3.58 (3H, s, OCH₃), 3.66 (3H, s, OCH₃), 3.82 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, 5-H), 4.72 (1H, d, *J* = 10.3 Hz, 6a-H), 6.23 (1H, s, 4-H), 6.61 (1H, d, *J* = 6.7 Hz, 6-H_{Gu}), 6.65 (1H, br. s, 2-H_{Gu}), 6.74 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, 5-H_{Gu}), 6.87 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 2-H), 7.59 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, 9-H), 7.66 (1H, t, *J* = 7.82 Hz, 8-H), 7.74 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, 7-H), 7.83 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, 10-H), 8.29 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 8.90 (1H, s, OH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 15.8, 40.3, 40.4, 51.6, 55.1, 55.6, 63.2, 111.4, 112.6, 115.4, 120.7, 122.1, 123.4, 124.7, 128.6, 129.1, 131.6, 132.5, 132.8, 134.0, 143.3,

145.3, 147.8, 155.3, 164.6. CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 94.04 min., m/z (%) 401 (M^+ , 100), 262 (10), 151 (5); Anal. calculado para $C_{25}H_{23}NO_4$: C, 74.79; H, 5.77; N, 3.49.



Trans-3-etil-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-6,6a-dihidro-isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11d).

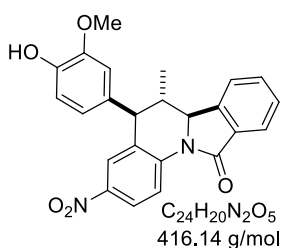
En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.15 g (1.2 mmol) de *p*-etilanolina, 0.21g (1.4 mmol) ácido ftaldehídico **10** y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.25 g (1.5 mmol) de isoeugenol **9a**. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 4 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 360 mg (0.90 mmol, 72 %) de **11d** como un sólido blanco; R_f : 0.5 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 245-247 °C; IR (KBr): 3410, 2962, 2961, 1666, 1034 cm^{-1} ; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ ppm): 1.08 (6H, m, 3-CH₃ y 6-CH₃), 1.86 (1H, m, 6-H), 2.40 (1H, m, CH₂), 2.52 (1H, m, CH₂), 3.64 (3H, s, OCH₃), 3.83 (1H, d, J = 10.0 Hz, 5-H), 4.74 (1H, d, J = 10.6 Hz, 6a-H), 6.55 (1H, s, 2-H_{Gu}), 6.63 (2H, m, 4-H y 6-H_{Gu}), 6.73 (1H, d, J = 7.4 Hz, 5-H_{Gu}), 7.01 (1H, d, J = 6.97 Hz, 2-H), 7.09 (1H, d, J = 7.7 Hz, 1-H), 7.59 (1H, t, J = 7.8 Hz, 8-H), 7.66 (1H, t, J = 7.3 Hz, 9-H), 7.84 (1H, d, J = 7.2 Hz, 7-H), 8.26 (1H, d, J = 8.0 Hz, 10-H), 8.92 (1H, s, OH); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO- d_6) (δ ppm): 15.8, 15.9, 27.6, 27.8, 40.7, 51.5, 55.6, 63.3, 112.6, 115.4, 119.6, 120.0, 122.3, 123.5, 124.8, 125.8, 128.8, 131.1, 131.8, 132.4, 133.4, 134.4, 139.1, 143.5, 147.8, 164.8; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 46.29 min., m/z (%) 399 (M^+ , 100), 384 (20), 260 (60), 151 (50), 115 (25); Anal. calculado para $C_{26}H_{25}NO_3$: C, 78.17; H, 6.31; N, 3.51.



Trans-3-fluoro-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-6,6a-dihidro-isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11e).

En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.14 g (1.3 mmol) de *p*-fluoroanilina, 0.21g (1.4 mmol) ácido ftaldehídico **10** y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.25 g (1.5 mmol) de isoeugenol **9a**. La

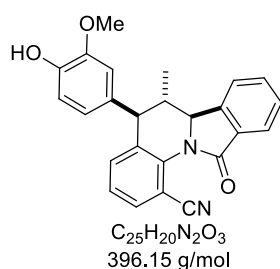
mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 3 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 375 mg (0.96 mmol, 75 %) de **11e** como un sólido blanco; Rf: 0.45 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 252-254 °C; IR (KBr): 3410, 1666, 1487, 1157 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 1.16 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃), 1.95 (1H, td, *J* = 10.8, 6.4 Hz, 6-H), 3.66 (3H, s, OCH₃), 3.88 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, 5-H), 4.80 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, 6a-H), 6.43 (1H, dd, *J* = 9.9, 2.4 Hz, 4-H), 6.63 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 6-H_{Gu}), 6.68 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, 2-H_{Gu}), 6.75 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 5-H_{Gu}), 7.11 (1H, ddd, *J* = 20.5, 13.2, 5.9 Hz, 2-H), 7.61 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, 9-H), 7.69 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, 8-H), 7.77 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 7-H), 7.87 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 10-H), 8.39 (1H, dd, *J* = 9.1, 5.5 Hz, 1-H), 8.97 (1H, s, OH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 15.7, 39.9, 51.5, 55.6, 63.2, 112.5, 113.41 (d, *J*_{C,F} = 22.2 Hz), 115.4, 115.8 (d, *J*_{C,F} = 22.9 Hz), 121.4, 122.2, 123.6, 124.8, 128.8, 132.0, 132.1 (d, *J*_{C,F} = 11.2 Hz), 133.5, 133.9 (d, *J*_{C,F} = 6.6 Hz), 143.4, 145.5, 148.0, 158.1 (d, *J*_{C,F} = 240.5 Hz), 164.8, 165.0; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 46.16 min., m/z (%) 389 (M⁺, 70), 250 (50), 151 (100); Anal. calculado para C₂₄H₂₀FNO₃: C, 74.02; H, 5.18; N, 3.60.



Trans-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-3-nitro-6,6a-dihidroi-soindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11f).

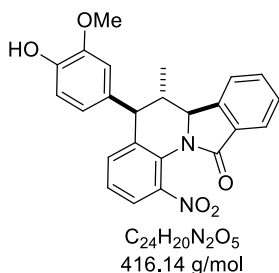
En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.17 g (1.2 mmol) de *p*-nitroanilina, 0.20 g (1.3 mmol) ácido ftaldehídico **10** y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.24 g (1.4 mmol) de isoeugenol **9a**. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 6 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 300 mg (0.72 mmol, 60 %) de **11f** como un sólido amarillo; Rf: 0.4 (1:2, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 228-230 °C; IR (KBr): 3425, 3332, 1759, 1512 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 1.19 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 2.10 (1H, m, 6-H), 3.65 (3H, s, OMe), 3.97 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, 5-H), 4.93 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, 6a-H), 6.65-6.80 (3H, m, todos los H_{Gu}), 7.55 (1H, s, 4-H), 7.77 – 7.72 (1H, 't', *J* = 7.26, 9-H), 7.80

(1H, d, $J = 7.6$ Hz, 7-H), 7.88 (1H, 't', $J = 7.6$ Hz, 8-H), 7.93 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, 10-H), 8.17 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 2-H), 8.67 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, 1-H), 9.03 (1H, s, OH); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) (δ ppm): 15.6, 39.0, 40.3, 55.6, 69.0, 85.6, 102.7, 103.8, 113.6, 124.0, 124.1, 124.3, 125.0, 125.1, 126.0, 126.9, 130.9, 132.8, 134.8, 139.2, 145.2, 151.9, 168.8, 176.8; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 66.23$ min., m/z (%) 416 (M^+ , 70), 250 (50), 151 (100); Anal. calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 69.22; H, 4.84; N, 6.73.



Trans-1-ciano-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-6,6a-dihidro-isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11g).

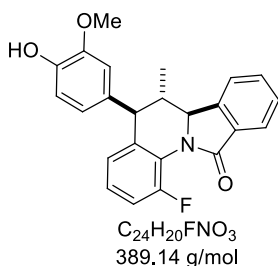
En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.15 g (1.3 mmol) de antranilonitrilo, 0.21 g (1.4 mmol) ácido ftaldehídico 10 y AMCell- SO_3H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.26 g (1.6 mmol) de isoeugenol 9a. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 5 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 350 mg (0.88 mmol, 70 %) de 11g como un sólido blanco; Rf: 0.5 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 242-244 °C; IR (KBr): 3533, 2978, 2222, 1713 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ ppm): 1.11 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, CH_3), 1.71 (1H, td, $J = 10.5, 6.4$ Hz, 6-H), 3.66 (3H, s, OMe), 3.87 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, 5-H), 4.78 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, 6a-H), 6.59 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, 4-H y 6- H_{Gu}), 6.68 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, 2- H_{Gu}), 6.72 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 4- H_{Gu}), 7.09 (1H, dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 2-H), 7.14 (1H, dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 3-H), 7.60 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, 9-H), 7.69 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, 8-H), 7.75 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 7-H), 7.86 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 10-H), 8.90 (1H, s, OH); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) (δ ppm): 15.9, 42.4, 50.9, 55.6, 62.9, 112.6, 114.2, 115.5, 122.0, 123.2, 123.9, 124.9, 125.1, 125.7, 128.8, 131.3, 131.9, 133.8, 135.8, 145.2, 145.5, 147.8, 153.3, 155.9, 163.9; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 54.45$ min., m/z (%) 396 (M^+ , 70), 250 (50), 151 (100); Anal. calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 75.74; H, 5.08; N, 7.07.



Trans-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1-nitro-6,6a-dihidro-isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11h).

En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.17 g (1.2 mmol) de *o*-nitroanilina, 0.20 g (1.3 mmol) ácido ftaldehídico **10** y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.24 g (1.4 mmol) de isoeugenol **9a**.

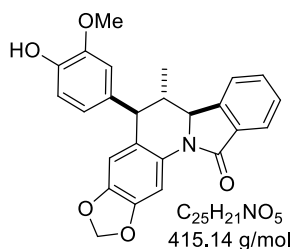
La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 8 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 200 mg (0.48 mmol, 40 %) de **11h** como un sólido naranja; R_f: 0.4 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 250-254 °C; IR (KBr): 3425, 3332, 1759, 1512 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 1.14 (3H, d, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 1.87 (1H, m, 6-H), 3.64 (3H, s, OMe), 4.02 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, 5-H), 5.05 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, 6a-H), 6.79 - 6.62 (3H, m, todos los protones H_{GU}), 7.06 (1H, d, 4-H), 7.25 (1H, 't', 3-H), 7.84 – 7.59 (4H, m, todos los protones aromáticos isoindolo), 7.85 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 2-H), 8.99 (1H, s, OH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 15.7, 40.7, 51.1, 55.6, 63.0, 64.1, 104.5, 112.4, 115.4, 123.1, 124.2, 124.6, 124.9, 129.1, 130.8, 132.5, 133.3, 134.2, 135.3, 143.0, 144.9, 145.6, 164.8, 203.6; CG-EM (IE, 70 eV): (70 eV), t_R = 72.35 min., m/z (%) 416 (M⁺, 70), 250 (50), 151 (100); Anal. calculado para C₂₄H₂₀N₂O₅: C, 69.22; H, 4.84; N, 6.73.



Trans-1-fluoro-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-6,6a-dihidro-isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11i).

En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.14 g (1.3 mmol) de *o*-fluoroanilina, 0.21 g (1.4 mmol) ácido ftaldehídico **10** y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.25 g (1.5 mmol) de isoeugenol **9a**. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 7 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 275 mg (0.71 mmol, 55 %) de **11i** como un sólido blanco; R_f: 0.45 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 245-246 °C; IR (KBr): 3410, 1660, 1520,

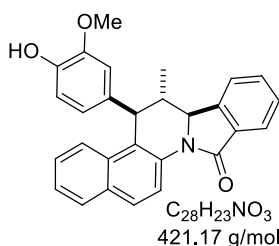
1157 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 1.11 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH₃), 1.71 (1H, td, *J* = 10.5, 6.4 Hz, 6-H), 3.66 (3H, s, OMe), 3.87 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, 5-H), 4.78 (1H, d, *J* = 10.3 Hz, 6a-H), 6.59 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, 4-H y 6-H_{Gu}), 6.68 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, 2-H_{Gu}), 6.72 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 4-H_{Gu}), 7.09 (1H, dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 2-H), 7.14 (1H, dd, *J* = 15.8, 6.0 Hz, 3-H), 7.60 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, 9-H), 7.69 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, 8-H), 7.75 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 7-H), 7.86 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 10-H), 8.90 (1H, s, OH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 15.9, 42.4, 50.9, 55.6, 62.9, 112.6, 114.2, 115.5, 122.0 (d, *J*_{C,F} = 10.8 Hz), 123.2, 123.9, 124.9 (d, *J*_{C,F} = 11.2 Hz), 125.1, 125.7, 128.8, 131.3, 131.9, 133.8, 135.8, 145.5 (d, *J*_{C,F} = 24.2 Hz), 147.8, 153.3 (d, *J*_{C,F} = 23.0 Hz), 155.9, 163.9 (d, *J*_{C,F} = 245.1 Hz); CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 37.71 min., m/z (%) 389 (M⁺, 70), 250 (50), 151 (100); Anal. calculado para C₂₄H₂₀FNO₃: C, 74.02; H, 5.18; F, 4.88; N, 3.60.



Trans-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-6,6a-dihidro-[1,3]di-oxolo[4,5-g]isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11j).

En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.16 g (1.2 mmol) de metilendioxianilina, 0.20 g (1.3 mmol) ácido ftaldehídico **10** y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.24 g (1.5 mmol) de isoeugenol **9a**. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 4 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 350 mg (0.84 mmol, 70 %) de **11j** como un sólido blanco; R_f: 0.45 (1:2, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. 262-264 °C. IR (KBr): 3450, 3300, 2945, 1640, 1150 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 1.15 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH₃), 1.84 (1H, m, 3-H), 3.76 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, 4-H), 3.67 (3H, s, OCH₃), 4.72 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, 2-H), 5.96 (2H, s, CH₂), 6.17 (1H, s, 5-H), 6.59 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 6-H_{Gu}), 6.65 (1H, s, 2-H_{Gu}), 6.72 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 5-H_{Gu}), 7.50 (1H, *J* = 7.2 Hz, 7-H), 7.56 (1H, 't', *J* = 7.2 Hz, 9-H), 7.67 (1H, 't', *J* = 7.3 Hz, 10-H), 7.74 (1H, *J* = 7.2 Hz, 8-H), 7.92 (1H, s, 1-H), 8.89 (1H, s, OH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 15.6, 51.4, 55.5, 63.2, 100.4, 100.9, 108.7, 109.4,

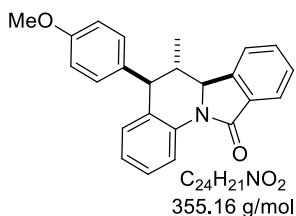
112.5, 115.2, 121.8, 123.3, 124.3, 124.5, 128.5, 129.2, 131.6, 132.1, 134.2, 143.1, 143.3, 145.1, 145.2, 147.7, 164.5; CG-EM (IE, 70 eV): (70 eV), t_R = 80.4 min., m/z (%) 415 (50, M^{+}), 276 (30), 149 (100); Anal. Calculado para $C_{25}H_{21}NO_5$: C, 72.28; H, 5.10; N, 3.37.



Trans-7-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-metil-8,8a-dihidrobenczo-[h]isoindolo[2,1-a]quinolin-13(7H)-ona

(11k).

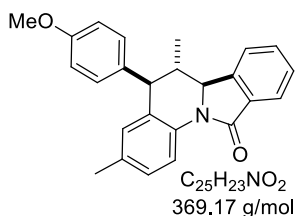
En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.17 g (1.2 mmol) de α -naftilamina, 0.20 g (1.3 mmol) ácido ftaldehídico **10** y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.24 g (1.5 mmol) de isoeugenol **9a**. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 7 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 265 mg (0.63 mmol, 68 %) de **11k** como un sólido blanco; R_f: 0.50 (1:3, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 224-226 °C; IR (KBr): 3332, 1682, 1512, 1180 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 1.18 (3H, d, J = 6.3 Hz, CH₃), 1.71 (1H, m, 8-H), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.94 (1H, d, J = 10.2 Hz, 7-H), 4.79 (1H, d, J = 10.3 Hz, 8a-H), 6.57 (1H, d, J = 7.8 Hz, 6-H_{Gu}), 6.69 (1H, s, 2-H_{Gu}), 6.73 (1H, d, J = 8.1 Hz, 5-H_{Gu}), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz, 6-H), 7.53 - 7.43 (2H, m, 4-H y 5-H), 7.65 - 7.59 (1H, m, 11-H), 7.66 (2H, m, 3-H y 6-H), 7.73 - 7.68 (1H, m, 9-H), 7.75 (1H, d, J = 7.3 Hz, 2-H), 7.89 - 7.82 (2H, m, 12-H y 10-H), 7.91 (1H, d, J = 7.3 Hz, 1-H), 8.90 (1H, s, OH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 14.2, 15.5, 39.9, 41.2, 44.4, 51.3, 53.7, 54.8, 61.8, 105.7, 112.8, 113.2, 121.2, 123.1, 124.6, 126.7, 126.9, 127.2, 127.9, 128.3, 128.9, 130.0, 130.7, 132.0, 133.6, 138.5, 145.1, 146.4; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 82.23 min., m/z (%) 421 (M^{+} , 70), 250 (50), 151 (100); Anal. calculado para $C_{28}H_{23}NO_3$: C, 79.79; H, 5.50; N, 3.32.



Trans-5-(4-metoxifenil)-6-metil-6,6a-

dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11l).

En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.13 g (1.4 mmol) de anilina, 0.23 g (1.5 mmol) ácido ftaldehídico **10** y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.25 g (1.7 mmol) de *trans*-anetol **9b**. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 4 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 365 mg (1.03 mmol, 73 %) de **11l** como un sólido blanco; Rf: 0.62 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 165-167 °C; IR (KBr): 3220, 1660, 1100 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz, CH₃), 1.87 - 1.74 (1H, m, 6-H), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.94 (1H, d, J = 10.9 Hz, 5-H), 4.81 (1H, d, J = 10.6 Hz, 6a-H), 6.67 (1H, d, J = 7.9 Hz, 4-H), 6.88 (2H, d, J = 8.2 Hz, 2-H_{An} y 3-H_{An}), 6.97 (1H, t, J = 7.5 Hz, 3-H), 7.08 (2H, d, J = 8.3 Hz, 2-H_{An} y 3-H_{An}), 7.24 (1H, t, J = 7.7 Hz, 2-H), 7.59 (1H, dd, J = 14.4, 7.0 Hz, 9-H), 7.68 (1H, t, J = 7.5 Hz, 8-H), 7.76 (1H, d, J = 7.7 Hz, 7-H), 7.85 (1H, t, J = 8.2 Hz, 10-H), 8.37 (1H, d, J = 8.2 Hz, 1-H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 12.5, 12.5, 15.6, 40.8, 50.9, 54.9, 55.0, 63.1, 114.0, 119.6, 123.6, 123.7, 124.8, 126.3, 128.7, 129.9, 130.4, 131.1, 131.9, 132.2, 135.6, 143.4, 157.9, 164.9; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 62.64 min., m/z (%) 355 (M⁺, 100), 340 (10), 326 (10), 232 (60), 135 (80); Anal. calculado para C₂₄H₂₁NO₂: C, 81.10; H, 5.96; N, 3.94.

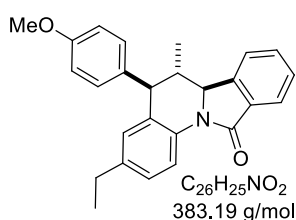


Trans-3,6-dimetil-5-(4-metoxifenil)-6,6a-

dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11m).

En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.14 g (1.3 mmol) de *p*-toluidina, 0.21 g (1.4 mmol) ácido ftaldehídico **10** y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.23 g (1.6 mmol) de *trans*-anetol **9b**. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 4 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 340 mg (0.92 mmol, 68 %) de **11m** como un sólido blanco; Rf: 0.45 (1:1, éter de petróleo/acetato

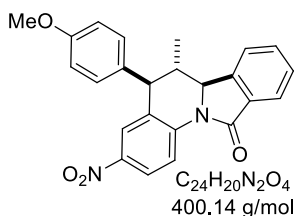
de etilo); P.f.: 198-200 °C; IR (KBr): 3189, 1680, 1150 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ ppm): 1.14 (3H, d, J = 6.5 Hz, 6- CH_3), 1.78 (1H, tq, J = 12.9, 6.4 Hz, 6-H), 2.11 (3H, s, 3- CH_3), 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.89 (1H, d, J = 11.1 Hz, 5-H), 4.75 (1H, d, J = 10.6 Hz, 6a-H), 6.48 (1H, s, 4-H), 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz, 2- H_{An} y 3- H_{An}), 7.07 (3H, m, 2-H, 2- H_{An} y 3- H_{An}), 7.59 (1H, t, J = 7.4 Hz, 9-H), 7.67 (1H, td, J = 7.5, 1.2 Hz, 8-H), 7.74 (1H, d, J = 7.5 Hz, 7-H), 7.85 (1H, d, J = 7.4 Hz, 10-H), 8.24 (1H, d, J = 8.3 Hz, 1-H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) (δ ppm): 10.3, 15.6, 20.7, 41.1, 50.8, 54.9, 63.1, 114.0, 116.2, 119.5, 123.5, 124.7, 127.1, 128.7, 130.1, 130.4, 130.9, 131.8, 132.3, 132.6, 133.2, 135.6, 143.3, 157.9, 164.7; CG-EM (IE, 70 eV): t_{R} = 94.04 min., m/z (%) 369 (M^+ , 100), 262 (10), 151 (5); Anal. calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C, 81.27; H, 6.27; N, 3.79.



Trans-3-etil-5-(4-metoxifenil)-6-dimetil-6,6a-dihidroisoindolo-[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11n)

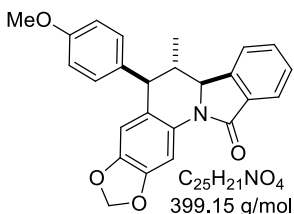
En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.1 g (1.3 mmol) de *p*-etilnilina, 0.21 g (1.4 mmol) ácido ftaldehídico 10 y AMCell- SO_3H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.23 g (1.6 mmol) de *trans*-anetol 9b. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 4 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 300 mg (0.78 mmol, 60 %) de 11n como un sólido beige; Rf: 0.50 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 213-214 °C; IR (KBr): 1682, 1130 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ ppm): 1.01 (3H, t, J = 7.6 Hz, CH_3'), 1.15 (3H, d, J = 6.5 Hz, CH_3), 1.79 (1H, td, J = 11.0, 6.5 Hz, 6-H), 2.40 (2H, dt, J = 11.9, 7.3 Hz, CH_2), 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.91 (1H, d, J = 10.7 Hz, 5-H), 4.78 (1H, d, J = 10.5 Hz, 6a-H), 6.50 (1H, s, 4-H), 6.89 (2H, d, J = 8.7 Hz, 2- H_{An} y 3- H_{An}), 7.13 – 7.05 (3H, m, 2-H, 2- H_{An} y 3- H_{An}), 7.60 (1H, t, J = 7.3 Hz, 9-H), 7.68 (1H, t, J = 7.0 Hz, 8-H), 7.76 (1H, d, J = 7.6 Hz, 7-H), 7.85 (1H, d, J = 7.4 Hz, 10-H), 8.27 (1H, d, J = 8.4 Hz, 1-H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) (δ ppm): 15.6, 15.8, 27.7, 39.0, 40.1, 41.1, 50.9, 55.0, 63.1, 114.0, 119.6, 123.5, 124.7, 125.8, 128.7, 129.0, 130.4, 131.0, 131.8, 132.3, 133.5, 135.6, 139.0, 143.4, 157.9, 164.7; CG-EM

(IE, 70 eV): t_R = 73.47 min., m/z (%) 383 (M^+ , 100), 368 (30), 260 (35); Anal. calculado para $C_{26}H_{25}NO_2$: C, 81.43; H, 6.57; N, 3.65.



Trans-3-nitro-5-(4-metoxifenil)-6-dimetil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(11H)-ona (11o).

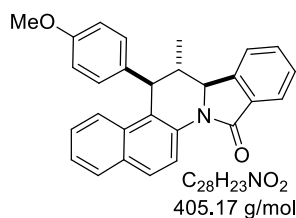
En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.15 g (1.3 mmol) de *p*-nitroanilina, 0.21 g (1.4 mmol) ácido ftaldehídico **10** y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.23 g (1.6 mmol) de *trans*-anetol **9b**. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 7 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 225 mg (0.56 mmol, 45 %) de **11o** como un sólido amarillo; R_f : 0.45 (1:3, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 190-192 °C; IR (KBr): 3300, 1682, 1150 cm^{-1} ; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ ppm): 1.17 (3H, d, J = 6.4 Hz, CH₃), 2.05 – 1.96 (1H, m, 6-H), 3.74 (3H, d, J = 14.5 Hz, OCH₃), 4.06 (1H, d, J = 10.9 Hz, 5-H), 4.94 (1H, d, J = 10.5 Hz, 6a-H), 6.94 (2H, d, J = 8.7 Hz, 2-H_{An} y 3-H_{An}), 7.18 (2H, d, J = 8.7 Hz, 2-H_{An} y 3-H_{An}), 7.50 (1H, d, 4-H), 7.64 (1H, t, J = 7.3 Hz, 9-H), 7.74 (1H, t, J = 7.3 Hz, 8-H), 7.82 – 7.78 (1H, m, 7-H), 7.93 (1H, d, J = 7.1 Hz, 10-H), 8.17 (1H, d, J = 8.0 Hz, 2-H), 8.67 (1H, d, J = 9.2 Hz, 1-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) (δ ppm): 15.5, 50.7, 55.0, 63.2, 85.5, 113.6, 114.3, 118.5, 122.3, 123.7, 124.9, 126.9, 126.9, 129.0, 130.5, 132.4, 134.2, 139.2, 142.4, 143.3, 145.1, 151.8, 158.3, 165.8; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 83.66 min., m/z (%) 385 (M^+ , 100), 370 (10), 262 (15); Anal. calculado para $C_{24}H_{20}N_2O_4$: C, 71.99; H, 5.03; N, 7.00.



Trans-5-(4-metoxifenil)-6-metil-6,6a-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoindolo[2,1-a]quinolin-11(11H)-ona (11p).

En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.17 g (1.2 mmol) de metilendioxi-anilina, 0.20 g (1.3 mmol) ácido ftaldehídico **10** y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min

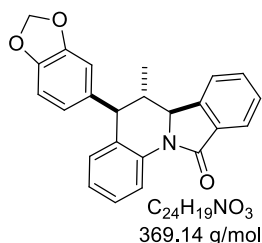
se adicionaron 0.21 g (1.4 mmol) de *trans*-anetol **9b**. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 5 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 410 mg (1.02 mmol, 82 %) de **11p** como un sólido blanco; Rf: 0.55 (1:2, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. 250-252 °C. IR (KBr): 3300, 1680, 1146 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm) 1.15 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH₃) 1.75 (1H, dd, *J* = 16.9, 10.6 Hz, 6-H), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.84 (1H, d, *J* = 10.8 Hz, 5-H), 4.73 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, 6a-H), 5.95 (2H, d, *J* = 3.2 Hz, CH₂), 6.09 (1H, s, 4-H), 6.89 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 2-H_{An} y 3-H_{An}), 7.08 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 2-H_{An} y 3-H_{An}), 7.59 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, 9-H), 7.67 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, 8-H), 7.74 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 7-H), 7.84 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 10-H), 7.92 (1H, s, 1-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 15.6, 39.2, 40.1, 41.2, 50.9, 55.0, 63.2, 100.6, 101.2, 109.0, 114.0, 123.5, 124.3, 124.7, 128.7, 129.5, 130.2, 131.8, 132.2, 135.7, 143.1, 143.5, 145.4, 158.0, 164.6; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 83.66 min., m/z (%) 399 (50, M⁺), 276 (30), 149 (100); Anal. Calculdo para C₂₅H₂₁NO₄: C, 75.17; H, 5.30; N, 3.51.



***Trans*-7-(4-metoxifenil)-8-metil-8,8a-dihidrobenzo[h]isoin-dolo[2,1-a]quinolin-13(7H)-ona**
(11q).

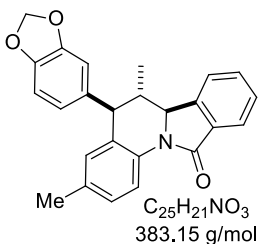
En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.18 g (1.2 mmol) de metilendioxiánilina, 0.20 g (1.3 mmol) ácido ftaldehídico **10** y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.21 g (1.4 mmol) de *trans*-anetol **9b**. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 6 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 335 mg (0.83 mmol, 67 %) de **11q** como un sólido blanco; Rf: 0.55 (1:4, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: > 300 °C; IR (KBr): 3412, 1682, 1212 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm) 1.22 (3H, d, *J* = 8.9 Hz, CH₃), 1.69 – 1.59 (1H, m, 8-H), 3.71 (3H, d, *J* = 8.9 Hz, OCH₃), 4.06 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, 7-H), 4.88 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, 8a-H), 6.89 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, 2-H_{An} y 3-H_{An}), 6.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 6-H), 7.10 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, 2-H_{An} y 3-

H_{An}), 7.49 (2H, m, 4-H y 5-H), 7.65 – 7.61 (1H, m, 9-H), 7.68 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, 3-H y 6-H), 7.76 – 7.70 (1H, m, 11-H), 7.79 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 2-H), 7.87 – 7.82 (1H, m, 10-H), 7.91 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, 12-H), 7.95 (1H, s, 1-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 13.7, 15.9, 38.9, 40.3, 45.3, 50.8, 54.9, 55.0, 63.9, 107.3, 113.9, 114.1, 122.6, 124.4, 125.8, 126.1, 126.5, 127.1, 127.6, 127.9, 128.7, 129.5, 130.1, 130.8, 132.6, 138.6, 145.8, 148.4; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 111.67 min., m/z (%) 405 (M⁺, 100), 376 (10), 270 (70); Anal. calculado para C₂₈H₂₃NO₂: C, 82.94; H, 5.72; N, 3.45.



Trans-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-6-metil-6,6a-dihidroisoindolo-[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11r)

En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.13 g (1.3 mmol) de anilina, 0.21 g (1.4 mmol) ácido ftaldehídico 10 y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.25 g (1.6 mmol) de isosafrol 9c. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 4 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 240 mg (0.65 mmol, 48 %) de 11r como un sólido blanco; R_f: 0.3 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 246-247 °C; IR (KBr): 3320, 1680, 1125 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm) 1.18 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃), 1.89 (1H, tq, *J* = 12.8, 6.5 Hz, 6-H), 3.94 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, 5-H), 4.79 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, 6a-H), 5.98 (2H, s, CH₂), 6.67 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, 2-H_{Bd}), 6.72 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 4-H), 6.73 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 6-H_{Bd}), 6.88 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 5-H_{Bd}), 7.02 – 6.97 (1H, m, 3-H), 7.25 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, 2-H), 7.61 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, 9-H), 7.71 – 7.66 (1H, m, 8-H), 7.77 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 7-H), 7.86 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 10-H), 8.37 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 1-H); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 15.7, 51.4, 63.1, 100.9, 108.0, 108.9, 119.4, 123.1, 123.6, 124.1, 124.8, 124.9, 126.4, 129.1, 129.8, 130.8, 131.9, 132.3, 135.6, 137.4, 143.4, 146.0, 147.6, 164.9; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 73.141 min., m/z (%) 369 (M⁺, 100), 340 (20), 232 (40), 149 (40); Anal. calculado para C₂₄H₁₉NO₃: C, 78.03; H, 5.18; N, 3.79.



Trans-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3,6-dimetil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11s).

En un balón fondo redondo de 25 mL se mezclaron 0.12 g (1.3 mmol) de *p*-toluidina, 0.21 g (1.4 mmol) ácido ftaldehídico **10** y AMCell-SO₃H (0.06 g) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se adicionaron 0.25 g (1.6 mmol) de isosafrol **9c**. La mezcla de reacción fue agitada fuertemente a 90 °C. Después de 4 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 200 mg (0.52 mmol, 40 %) de **11s** como un sólido blanco; R_f: 0.4 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 187-189 °C; IR (KBr): 3330, 1680, 1112 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 1.16 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, 6-CH₃), 1.83 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, 6-H), 2.13 (3H, s, 3-CH₃), 3.88 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, 5-H), 4.73 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, 6a-H), 5.99 (2H, d, *J* = 5.0 Hz, CH₂), 6.53 (1H, s, 4-H), 6.66 (1H, s, 2-H_{Bd}), 6.72 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 6-H_{Bd}), 6.87 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 5-H_{Bd}), 7.06 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 2-H), 7.59 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, 9-H), 7.67 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, 8-H), 7.75 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 7-H), 7.84 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 10-H), 8.25 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 1-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) (δ ppm): 15.6, 20.7, 40.7, 51.3, 63.1, 100.9, 108., 109.0, 119.5, 123.1, 123.5, 124.7, 127.1, 128.7, 129.9, 130.6, 131.8, 132.4, 132.6, 133.2, 137.4, 143.3, 146.0, 147.6, 164.7; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 78.813 min., m/z (%) 383 (M⁺, 100), 354 (10), 234 (40), 149 (10); Anal. calculado para C₂₅H₂₁NO₃: C, 78.31; H, 5.52; N, 3.79.

2.2.1.3. Procedimiento general para la síntesis multicomponente de 6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-onas catalizada por BF₃·OEt₂ usando isopreno como dienófilo

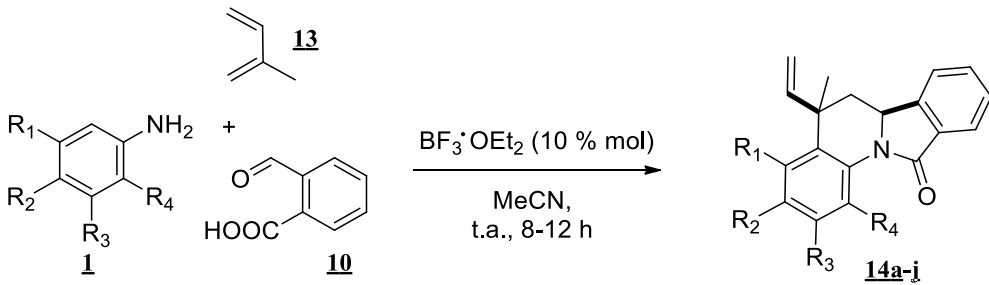
Metodología general

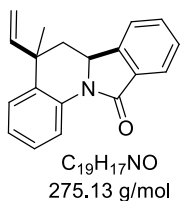
En un reactor de 100 mL y en atmósfera inerte de N₂ fue dispuesta una mezcla de la respectiva arilamina **1** (1 mmol), ácido ftaldehídico **10** (1.1 mmol) en MeCN anhidro bajo agitación vigorosa. Después de 5 min fue adicionado el BF₃·OEt₂ (10

% mol) en solución de MeCN. Por último se adicionó el isopreno **13** (3.0 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a t.a. durante 8-12 h.

Después de finalizar la reacción, según lo indicado por CCF en el tiempo apropiado, la mezcla de reacción fue tratada con una solución de Na₂CO₃ y extraída con acetato de etilo (2x20 mL). La fase orgánica fue colectada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y concentrada. El crudo de reacción fue purificado por CC en gel de sílice usando como fase móvil mezclas éter de petróleo y acetato de etilo (1:1), para obtener los derivados 5-vinil-5-metil-isoindolo[2,1-a]quinolinas **11a-j** (Tabla 18).

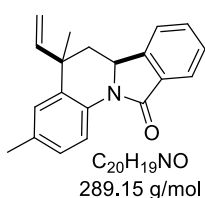
Tabla 18. Síntesis de nuevas 5-vinil-5-metilisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-onas **14a-j**.

					
Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Compuesto
1	H	H	H	H	14a
2	H	CH ₃	H	H	14b
3	H	Et	H	H	14c
4	H	OCH ₃	H	H	14d
5	H	F	H	H	14e
6	H	Cl	H	H	14f
7	H	H	H	F	14g
8	H	H	H	CN	14h
9	OCH ₃	H	H	OCH ₃	14i
10	H	-OCH ₂ O-		H	14j



Trans-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (14a).

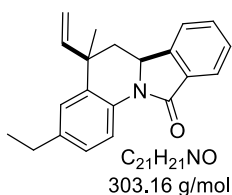
En un reactor de Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.17 g (1.8 mmol) de anilina **1**, 0.3g (2.0 mmol) ácido ftalaldehídico **10** en 20 mL de MeCN anhidro. Después de 5 min se adicionaron 0.026 g (0.18 mmol) de BF₃·OEt₂. Por último pasados 20 min se adicionaron 0.37 g (5.4 mmol) de isopreno **13**. La mezcla de reacción fue agitada a t.a. Después de 9 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 400 mg (1.45 mmol, 80 %) de **14a** como un sólido blanco; Rf: 0.6 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 182-183 °C; IR (KBr): 2947, 1682 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.57 (3H, s, CH₃), 1.67–1.58 (1H, m, CH₂vinil), 2.41 (1H, d, J = 10.3 Hz, CH₂vinil), 5.12 (1H, d, J = 10.3 Hz, CH_{vinil}), 5.17 (1H, d, J = 10.3 Hz, CH₂), 5.31 (1H, d, J = 17.5 Hz, CH₂), 5.95 (1H, dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 6aH), 7.15–7.09 (1H, m, 2-H), 7.24 (1H, d, J = 7.8 Hz, 4-H), 7.31–7.26 (1H, m, 3-H), 7.57 (1H, t, J = 7.2 Hz, 9-H), 7.70 (1H, t, J = 7.5 Hz, 8-H), 7.77 (1H, d, J = 7.2 Hz, 7-H), 7.82 (1H, d, J = 7.4 Hz, 10-H), 8.40 (1H, d, J = 7.9 Hz, 1-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 26.3, 41.5, 42.3, 54.2, 101.9, 102.0, 108.9, 111.4, 121.1, 124.7, 126.1, 127.3, 129.3, 130.8, 131.1, 140.6, 144.7, 145.2, 146.1; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 24.117 min., m/z (%) 275 (M⁺, 70), 260 (100), 232 (10); Anal. calculado para C₁₉H₁₇NO: C, 82.88; H, 6.22; N, 5.09.



Trans-3,5-dimetil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (14b).

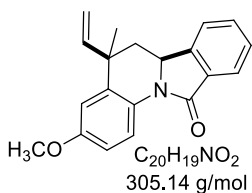
En un reactor de Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.18 g (1.7 mmol) de *p*-toluidina **1**, 0.28 g (1.87 mmol) ácido ftalaldehídico **10** en 20 mL de MeCN anhidro. Después de 5 min se adicionaron 0.024 g (0.17 mmol) de BF₃·OEt₂. Por último pasados 20 min se adicionaron 0.35 g (5.1 mmol) de isopreno **13**. La mezcla de reacción fue agitada a t.a. Después de 7 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 410 mg (1.41 mmol, 82 %) de **14b** como un sólido blanco; Rf: 0.52 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 193-195 °C; IR (KBr): 2940, 1660 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.63-

1.50 (4H, m, 5-CH₃ y CH₂vinil), 2.26 (3H, s, 3-CH₃), 2.38 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, CH₂vinil), 5.08 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, CHvinil), 5.16 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, CH₂), 5.30 (1H, d, *J* = 17.3 Hz, CH₂), 5.93 (1H, dd, *J* = 17.0, 10.5 Hz, 6a-H), 7.03 (1H, s, 4-H), 7.09 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 2-H), 7.57 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, 9-H), 7.69 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 8-H), 7.75 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 7-H), 7.80 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 10-H), 8.27 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 1-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 20.7, 27.2, 40.0, 40.5, 54.9, 55.8, 112.5, 119.7, 122.8, 123.4, 127.4, 128.6, 128.9, 131.9, 132.3, 132.5, 132.8, 145.0, 146.7, 165.1; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 25.042 min., m/z (%) 289 (M⁺, 80), 274 (100), 246 (5); Anal. calculado para C₂₀H₁₉NO: C, 83.01; H, 6.62; N, 4.84.



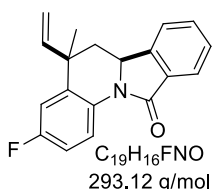
Trans-3-etil-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (14c).

En un reactor de Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.19 g (1.6 mmol) de *p*-etilanilina **1**, 0.27g (1.8 mmol) ácido ftaldehídico **10** en 20 mL de MeCN anhidro. Después de 5 min se adicionaron 0.023 g (0.16 mmol) de BF₃·OEt₂. Por último pasados 20 min se adicionaron 0.33 g (4.9 mmol) de isopreno **13**. La mezcla de reacción fue agitada a t.a. Después de 9 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 375 mg (1.23 mmol, 75 %) de **14c** como un sólido blanco; R_f: 0.50 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 187-188 °C; IR (KBr): 2809, 1666 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.62-1.50 (4H, m, CH₃ y CH₂), 2.28 (5H, m, (CH₃ y CH₂)_{Et}il), 2.38 (1H, dd, *J* = 13.1, 2.5 Hz, CH₂vinil), 5.08 (1H, dd, *J* = 12.7, 2.8 Hz, CHvinil), 5.16 (1H, dd, *J* = 10.7, 0.8 Hz, CH₂), 5.30 (1H, d, *J* = 17.4 Hz, CH₂vinil), 5.92 (1H, dd, *J* = 17.5, 10.6 Hz, 6a-H), 7.03 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, 4-H), 7.09 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 2-H), 7.56 (1H, br. t, *J* = 7.4 Hz, 9-H), 7.68 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, 8-H), 7.75 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 7-H), 7.80 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 10-H), 8.27 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 1-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 20.7, 27.2, 29.4, 40.0, 40.5, 54.9, 54.9, 68.2, 112.5, 119.7, 122.8, 123.4, 127.4, 128.9, 131.9, 132.3, 132.5, 132.8, 145.0, 146.7, 165.1; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 25.014 min., m/z (%) 303 (M⁺, 70), 274 (100), 246 (5); Anal. Calculado para C₂₁H₂₁NO: C, 83.13; H, 6.98; N, 4.62.



Trans-5-metil-3-metoxi-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quino-lin-11(5H)-ona (14d).

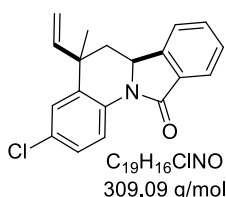
En un reactor de Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.19 g (1.6 mmol) de *p*-anisidina **1**, 0.27 g (1.8 mmol) ácido ftaldehídico **10** en 20 mL de MeCN anhidro. Después de 5 min se adicionaron 0.023 g (0.16 mmol) de BF₃·OEt₂. Por último pasados 20 min se adicionaron 0.33 g (3.0 mmol) de isopreno **13**. La mezcla de reacción fue agitada a t.a. Después de 6 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 425 mg (1.39 mmol, 85 %) de **14d** como un sólido blanco; Rf: 0.50 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 178-179 °C; IR (KBr): 2947, 1680 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.56 (4H, m, 5-CH₃ y CH₂vinil), 2.44 – 2.29 (1H, m, CH₂vinil), 3.72 (3H, s, CH₃O), 5.12 (2H, d, *J* = 32.2 Hz, CHvinil y CH₂), 5.33 (1H, br. s, CH₂), 6.04 - 5.86 (1H, m, 6a-H), 6.74 (1H, s, 4-H), 6.91 (1H, br. s, 2-H), 7.89 - 7.48 (4H, m, 7-10-H), 8.32 (1H, br. s, 1-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 27.6, 40.7, 40.9, 55.3, 55.6, 112.6, 113.1, 114.2, 121.4, 123.2, 123.7, 128.8, 129.0, 132.4, 132.6, 134.9, 145.3, 147.0, 155.9, 165.2; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 26.638 min., m/z (%) 305 (M⁺, 90), 290 (100), 262 (10); Anal. calculado para C₂₀H₁₉NO₂: C, 78.66; H, 6.27; N, 4.59.



Trans-3-flúor-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (14e).

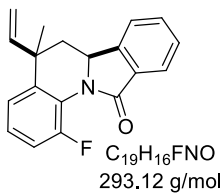
En un reactor de Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.19 g (1.7 mmol) de *p*-fluoroanilina **1**, 0.28 g (1.9 mmol) ácido ftaldehídico **10** en 20 mL de MeCN anhidro. Después de 5 min se adicionaron 0.024 g (0.17 mmol) de BF₃·OEt₂. Por último pasados 20 min se adicionaron 0.35 g (5.1 mmol) de isopreno **13**. La mezcla de reacción fue agitada a t.a. Después de 5 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 390 mg (1.33 mmol, 78 %) de **14e** como un sólido blanco; Rf: 0.50 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 163-165 °C; IR (KBr): 2979, 1660 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.72 – 1.50 (4H, m, 5-CH₃ y CH₂vinil), 2.41 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, CH₂vinil), 5.10 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, CHvinil), 5.18 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, CH₂), 5.32 (1H, d, *J* = 17.1 Hz,

CH₂), 6.01 - 5.87 (1H, m, 6a-H), 7.01 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 4-H), 7.22 - 7.10 (1H, m, 2-H), 7.56 (1H, br. s, 9-H), 7.69 (1H, s, 8-H), 7.77 (2H, br. d, *J* = 19.9 Hz, 7-H y 10-H), 8.41 (1H, br. s, 1-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 27.1, 39.9, 40.4, 54.9, 113.2, 113.7, 113.9, 114.8, 114.8, 121.6, 121.6, 122.8, 123.5, 128.7, 131.4, 131.6, 132.5, 135.6, 144.8, 146.0, 165.2; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 24.055 min., m/z (%): 293 (M⁺, 80), 278 (100), 250 (5); Anal. calculado para C₁₉H₁₆FNO: C, 77.80; H, 5.50; F, 6.48, N, 4.77.



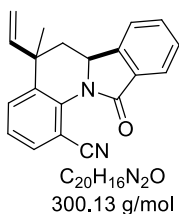
Trans-3-cloro-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (14f).

En un reactor de Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.20 g (1.6 mmol) de *p*-cloroanilina **1**, 0.27g (1.8 mmol) ácido ftaldehídico **10** en 20 mL de MeCN anhidro. Después de 5 min se adicionaron 0.023 g (0.16 mmol) de BF₃·OEt₂. Por último pasados 20 min se adicionaron 0.33 g (3.0 mmol) de isopreno **13**. La mezcla de reacción fue agitada a t.a. Después de 5 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 400 mg (1.29 mmol, 80 %) de **14f** como un sólido blanco; R_f: 0.45 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 225-226 °C; FTIR (KBr): 2948, 1682 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.57 (3H, s, CH₃), 1.63 (1H, dd, *J* = 22.4, 9.5 Hz, CH₂_{vinil}), 2.42 (1H, dd, *J* = 13.1, 2.7 Hz, CH₂_{vinil}), 5.13 (1H, dd, *J* = 12.6, 2.6 Hz, CH_{vinil}), 5.21 (1H, dd, *J* = 10.6, 0.9 Hz, CH₂), 5.35 (1H, dd, *J* = 17.4, 1.0 Hz, CH₂), 5.96 (1H, dd, *J* = 17.3, 10.6 Hz, 6a-H), 7.22 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, 4-H), 7.37 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 2-H), 7.58 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, 9-H), 7.71 (1H, ddd, *J* = 7.6, 6.2, 1.1 Hz, 8-H), 7.77 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 7-H), 7.82 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 10-H), 8.43 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 1-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 27.0, 40.3, 54.8, 113.2, 121.4, 122.8, 123.5, 126.8, 127.5, 128.1, 128.2, 128.7, 131.4, 132.6, 133.9, 135.3, 144.9, 145.9, 165.4; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 25.855 min., m/z (%): 309 (M⁺, 80), 294 (100), 259 (20); Anal. calculado para C₁₉H₁₆ClNO: C, 73.66; H, 5.21; Cl, 11.44; N, 4.52.



Trans-1-fluor-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (14g).

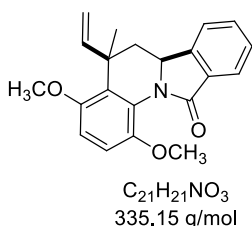
En un reactor de Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.19 g (1.7 mmol) de *o*-fluoroanilina **1**, 0.28 g (1.9 mmol) ácido ftaldehídico **10** en 20 mL de MeCN anhidro. Después de 5 min se adicionaron 0.024 g (0.17 mmol) de $BF_3 \cdot OEt_2$. Por último pasados 20 min se adicionaron 0.35 g (5.1 mmol) de isopreno **13**. La mezcla de reacción fue agitada a t.a. Después de 5 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 350 mg (1.19 mmol, 70 %) de **14g** como un sólido blanco; Rf: 0.55 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 210-212 °C; IR (KBr): 2950, 1660 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.70-1.72 (4H, m, 5- CH_3 y CH_2 vinil), 2.45 (1H, d, J = 12.1 Hz, CH_2 vinil), 4.10 (1H, d, J = 12.1 Hz, CHvinil), 5.20 (1H, d, J = 10.5 Hz, CH_2), 5.38 (1H, d, J = 17.8 Hz, CH_2), 5.85 (1H, dd, J = 17.8, 10.5 Hz, 6a-H), 7.03 (1H, d, J = 8.1 Hz, 4-H), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz, 2-H), 7.45 (1H, t, J = 7.5 Hz, 9-H), 7.71 (1H, ddd, J = 7.5, 6.0, 0.8 Hz, 8-H), 7.75 (1H, t, J = 8.1 Hz, 3-H), 7.77 (1H, d, J = 7.0 Hz, 7-H), 7.92 (1H, d, J = 7.5 Hz, 10-H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21.9, 29.7, 40.0, 40.5, 50.8, 111.5, 115.7, 120.7, 120.9, 125.7, 129.6, 130.9, 131.7, 133.3, 134.1, 134.8, 150.0, 152.4, 155.2; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 10.9 min., m/z (%) 293 (M^+ , 100), 278 (80), 250 (30); Anal. calculado para $C_{19}H_{16}FNO$: C, 77.80; H, 5.50; F, 6.48, N, 4.77.



Trans-1-ciano-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (14h).

En un reactor de Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.19 g (1.7 mmol) de *o*-antranilonitrilo **1**, 0.28 g (1.9 mmol) ácido ftaldehídico **10** en 20 mL de MeCN anhidro. Después de 5 min se adicionaron 0.024 g (0.17 mmol) de $BF_3 \cdot OEt_2$. Por último pasados 20 min se adicionaron 0.35 g (5.1 mmol) de isopreno **13**. La mezcla de reacción fue agitada a t.a. Después de 12 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 340 mg (1.13 mmol, 68 %) de **14h** como un sólido blanco; Rf: 0.55 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo);

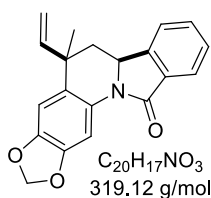
P.f.: 198-199 °C; IR (KBr): 2950, 1660 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.60-1.64 (4H, m, 5-CH₃ y CH₂vinil), 3.11 (1H, d, J = 11.4 Hz, CH₂vinil), 5.12 (1H, d, J = 11.4 Hz, CHvinil), 5.45 (1H, d, J = 10.6 Hz, CH₂), 5.50 (1H, d, J = 17.1 Hz, CH₂), 5.99 (1H, dd, J = 17.1, 10.6 Hz, 6a-H), 7.11 (1H, d, J = 8.0 Hz, 4-H), 7.25 (1H, d, J = 8.0 Hz, 2-H), 7.49 (1H, t, J = 7.6 Hz, 9-H), 7.69 (1H, t, J = 7.4 Hz, 8-H), 7.79 (1H, t, J = 8.2 Hz, 3-H), 7.86 (1H, d, J = 7.1 Hz, 7-H), 8.12 (1H, d, J = 8.2 Hz, 10-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 22.8, 26.2, 38.1, 48.3, 50.6, 110.1, 119.7, 122.8, 123.4, 128.2, 129.3, 129.9, 132.3, 133.3, 134.7, 134.9, 141.0, 144.8, 159.1; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 25.1 min., m/z (%) 300 (M⁺, 100), 285 (80), 254 (30); Anal. calculado para C₂₀H₁₆NO: C, 79.98; H, 5.37; N, 9.33.



Trans-1,4-dimetoxi-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]qui-nolin-11(5H)-ona (14i).

En un reactor de Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.23 g (1.5 mmol) de 2,4-dimetoxianilina **1**, 0.24 g (1.6 mmol) ácido ftaldehídico **10** en 20 mL de MeCN anhidro. Después de 5 min se adicionaron 0.021 g (0.15 mmol) de BF₃·OEt₂. Por último pasados 20 min se adicionaron 0.31 g (4.5 mmol) de isopreno **13**. La mezcla de reacción fue agitada a t.a. Después de 10 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 450 mg (1.34 mmol, 90 %) de **14i** como un sólido blanco; R_f: 0.45 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 180-181 °C; IR (KBr): 2948, 1660 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.27 (1H, 't', J = 12.6 Hz, CH₂vinil), 1.56 (3H, s, CH₃), 2.28 (1H, dd, J = 13.2, 2.6 Hz, CH₂vinil), 3.77 (3H, s, OCH₃), 3.69 (3H, s, OCH₃), 4.92 – 4.85 (3H, m, CH₂ y CHvinil), 6.07 (1H, dd, J = 17.5, 10.6 Hz, 6a-H), 6.88 (1H, d, J = 9.1 Hz, 3-H), 7.01 (1H, d, J = 9.1 Hz, 2-H), 7.53 (1H, t, J = 7.0 Hz, 9-H), 7.66 - 7.60 (1H, m, 8-H), 7.69 (1H, d, J = 7.5 Hz, 7-H), 7.76 (1H, d, J = 7.5 Hz, 10-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 25.2, 47.3, 55.0, 55.9, 56.1, 60.3, 110.1, 110.2, 111.8, 122.9, 123.6, 124.9, 125.3, 128.4, 131.8, 131.9, 146.4, 147.1, 147.3, 151.6, 163.4; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 26.678 min., m/z (%) 335 (M⁺, 100),

320 (30), 306 (10), 361 (25); Anal. calculado para C₂₁H₂₁NO₃: C, 75.20; H, 6.31; N, 4.18.



Trans-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoindolo[2,1-a]-quinolin-11(5H)-ona (14i).

En un reactor de Schlenk de 100 mL se mezclaron 0.21 g (1.6 mmol) de metilendioxianilina **1**, 0.27g (1.8 mmol) ácido ftaldehídico **10** en 20 mL de MeCN anhidro. Después de 5 min se adicionaron 0.023 g (1.6 mmol) de BF₃·OEt₂. Por último pasados 20 min se adicionaron 0.33 g (3.0 mmol) de isopreno **13**. La mezcla de reacción fue agitada a t.a. Después de 6 h de reacción, se llevó a cabo la extracción y purificación por CC proporcionando 350 mg (1.10 mmol, 70 %) de **14i** como un sólido blanco; R_f: 0.40 (1:1, éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 193-194 °C; FTIR (KBr): 2890, 1682 cm⁻¹; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.55–1.47 (4H, m, 5-CH₃ y CH₂vinil), 2.40–2.34 (1H, dd, J = 13.4, 2.28 Hz, CH₂vinil), 5.02 (1H d, J = 11.0 Hz, CH_{vinil}), 5.13 (1H, d, J = 10.6 Hz, CH₂), 5.26 (1H, d, J = 17.5 Hz, CH₂), 5.88 (1H, dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 6a-H), 6.02–5.96 (2H, m, CH₂'), 6.72 (1H, s, 4-H), 7.54 (1H, t, J = 7.2 Hz, 9-H), 7.67 (1H, t, J = 7.1 Hz, 8-H), 7.73 (1H, d, J = 7.3 Hz, 7-H), 7.77 (1H, d, J = 7.3 Hz, 10-H), 7.94 (1H, s, 1-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 27.7, 40.3, 40.5, 55.1, 100.8, 101.2, 107.9, 112.6, 122.7, 123.3, 126.2, 128.6, 128.9, 131.8, 132.3, 143.6, 144.7, 145.6, 146.7, 165.0; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 28.88 min., m/z (%) 319 (M⁺, 100), 304 (55), 274 (55), 246 (90); Anal. calculado para C₂₀H₁₇NO₃: C, 75.22; H, 5.37; N, 4.39.

3. Resultados y discusión

3.1. Obtención de los nuevos aza-policiclos tipo isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ona, vía un proceso en cascada, reacción imino DA/lactamización

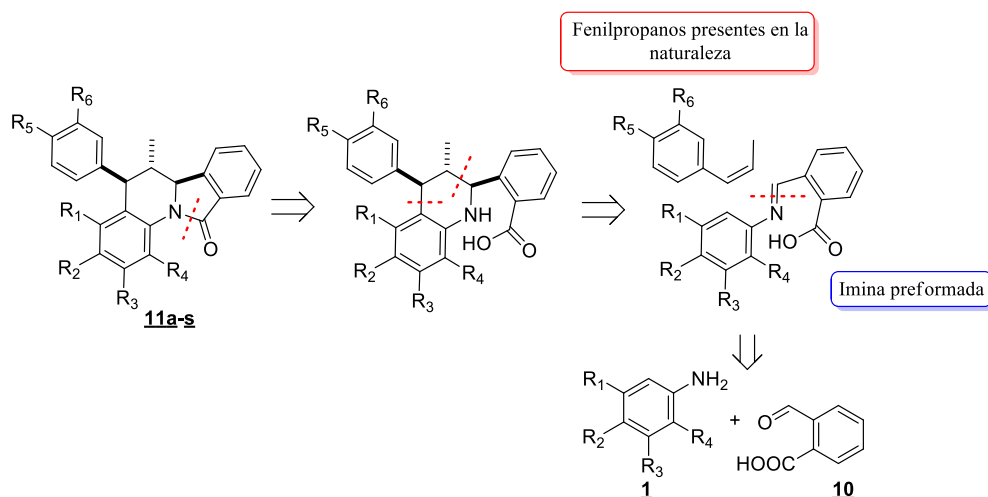
La síntesis de nuevos aza-policíclicos tuvo como incentivo diferentes modelos moleculares análogos presentes en la naturaleza y algunos diseños sintéticos fundamentados en técnicas *in silico*. Estos compuestos han tenido principalmente la capacidad para actuar como potenciales agentes antitumorales.

En esta oportunidad, la reacción de imino DA fue la plataforma ideal para incluir alquenos presentes en la naturaleza como precursores de la reacción. En esta parte del estudio, el isoeugenol, anetol e isosafrol fueron utilizados como dienófilos ricos en densidad electrónica hacia la síntesis de isoindoloquinolinas. De igual forma, el isopreno fue usado como dienófilo en esta reacción. Por otro lado y como uno de los aspectos importantes del proceso sintético, se sintetizó, caracterizó e implementó un nuevo aditivo catalítico con potencial espectro de actividad en reacciones mediadas por ácidos de Brønsted.

3.2. Síntesis multicomponente de 6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas catalizada por AMCell-SO₃H usando como dienófilos fenilpropenos

Las moléculas obtenidas fueron diseñadas a partir de precursores simples, anilinas sustituidas, el ácido ftaldehídico y tres diferentes fenilpropanos. Al igual que los capítulos anteriores, la estrategia de síntesis fue la reacción de imino DA. Por otro lado, el aldehído utilizado (ácido ftaldehídico) dispone todas las exigencias estructurales entre los reactivos de partida y el producto para obtener como resultado final la obtención de un anillo lactámico. Un análisis retro-sintético simple de los productos finales (las nuevas isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas) permite

observar la contribución de cada uno de los materiales de partida en el producto final. De igual forma, fue posible observar la economía atómica propuesta por Trost,⁴⁰ comparando los precursores y los productos finales (Esquema 50). Esta reacción tipo cascada puede ser obtenida a través de la reacción de cicloadición con posterior condensación intramolecular entre el NH heterocíclico y el grupo carboxilo proveniente del aldehído.



Esquema 50. Análisis retro-sintético de las nuevas isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas.

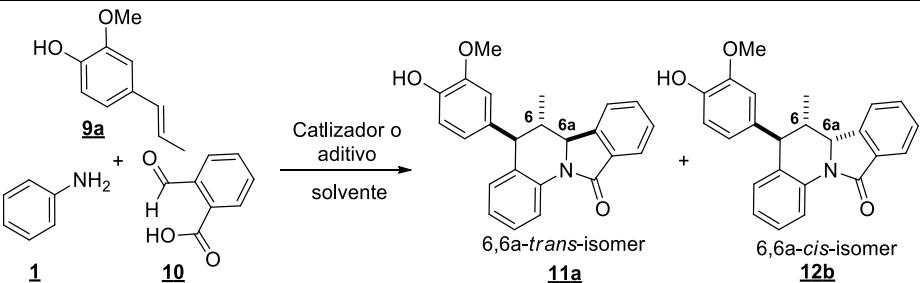
Para alcanzar los objetivos propuestos en este capítulo, primero se evaluaron las condiciones de reacción, dirigiendo la investigación hacia la inclusión de catalizadores ácidos sólidos.

3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción hacia la síntesis de los nuevos aza-policiclos tipo isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ona usando como dienófilos fenilpropenos

Debido a que los parámetros de reacción empleados anteriormente para la construcción de estos aza-policiclos incluyen agentes nocivos, corrosivos y tóxicos (ácido trifluoroacético, acetonitrilo, BF₃·OEt₂, entre otros), fue necesaria la búsqueda de novedosas condiciones de reacción. De igual forma, en el proceso de optimización se incluyeron solventes, catalizadores y aditivos usados

convencionalmente en la reacción de imino DA. Esto con miras a comparar su eficacia ante catalizadores ácidos más verdes. La reacción modelo empleada en el estudio de las condiciones de reacción incluyó la anilina, ácido ftaldehídico y el isoeugenol como materiales de partida. Realizando las diferentes pruebas, se observó la presencia de los dos diasterómeros (**11a** y **12b**, *trans:cis*), inclinándose hacia la obtención del isómero axial-axial (*trans*) (Tabla 19).

Tabla 19. Optimización de las condiciones de la reacción tipo cascada.

						
Entrada	Solvente	Catalizador	Tiempo (h)	Temp. (°C)	Rto. ^a (%)	<i>trans:cis</i> ^b
1	MeCN	AlCl ₃ (10% mol)	12	reflujo	<1	--
2	MeCN	ZnCl ₂	18	70	2	100:0
3	MeCN	InCl ₃ (10% mol)	16	60	28	80:20
4	MeCN	Sc(OTf) ₃ (10% mol)	10	70	34	98:2
5	MeCN	BF ₃ ·OEt ₂	8	60	64	75:25
6	MeCN	BF ₃ ·OEt ₂ /4 Å MS	8	60	68	75:25
7	MeCN	H ₂ NSO ₃ H	14	reflujo	2	83:17
8	MeOH	<i>o</i> -C ₆ H ₄ (COOH) ₂	15	40	<1	--
9	MeCN	Mont.K10	15	reflujo	nulo	--
10	MeCN	Mont.K10/HClO ₄	9	reflujo	nulo	--
11	MeCN	PMA (10% mol)	6	60	65	80:20
12		PEG-6000	16	180	nulo	--
13	PEG-400	BF ₃ ·OEt ₂	8	60	30	100:0
14		PEG ₆₀₀₀ -SO ₃ H	15	60	9	83:17
15	MeCN	Almidón-SO ₃ H	20	60	56	75:25
16		μCCell-SO ₃ H	6	90 ^d	70	90:10
17		AMCell-SO ₃ H	6	90 ^d	78	99:1

^a Rendimiento basado en los dos isómeros. ^b Determinado por espectroscopia ¹H RMN. ^c Configuración *trans/cis* referente al grupo 6-metilo. ^d La reacción no ocurre a temperatura ambiente en MeCN.

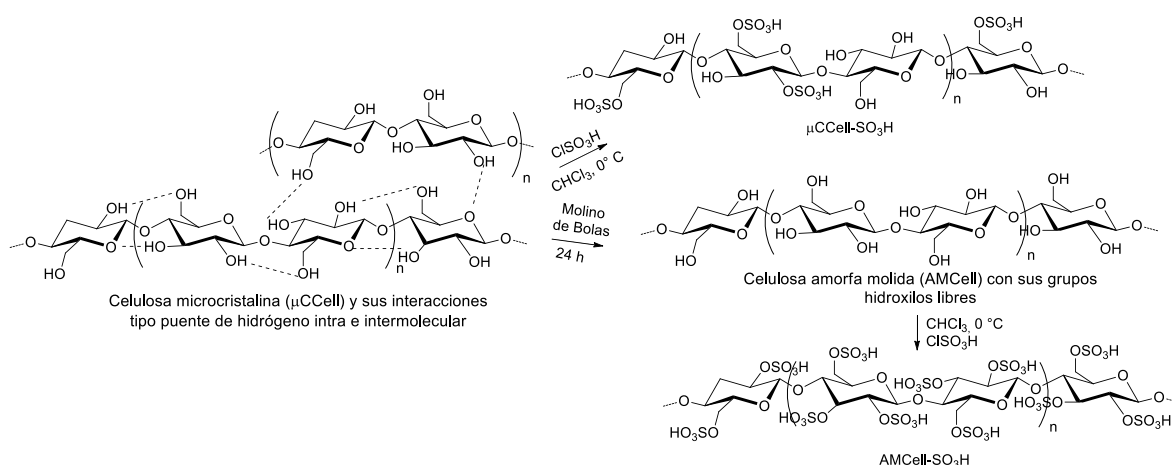
De esta forma se llevó a cabo el análisis de diferentes ácidos de Lewis o Brønsted para promover la obtención de las nuevas y polifuncionalizadas 6,6a-dihidroisindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas. El solvente convencional usado en las primeras pruebas fue el MeCN, el cual ya ha sido empleado en la reacción imino DA. Sin embargo, para estos primeros ensayos, los rendimientos no fueron los mejores, aunque al emplear $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ se obtuvieron valores de rendimientos de 64 y 68 % del respectivo producto **11** (entradas 5 y 6). En este caso la relación diastereomérica (configuración 6,6a-*trans*/6,6a-*cis*) favoreció la obtención del isómero *trans* con un valor de 75:25 *trans/cis*. A pesar de conocer la actividad catalítica del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, este agente catalítico presenta algunas desventajas en términos de estabilidad en presencia de oxígeno y riesgos ambientales. Por tanto, se dio un giro a la investigación, empleando ácidos de Brønsted, los cuales han demostrado ser útiles en la reacción de Povarov.^{41,42} De este modo, el ácido sulfámico ($\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$), el ácido ftálico (*o*- $\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOH})_2$), la motmorilonita K 10 (Mont.K10) y el PMA fueron evaluados (entradas 7-11). Igualmente, fue posible observar en la tabla 3 que el PMA resultó ser efectivo proporcionando el producto **11a**, en un 65 % de rendimiento con preferencia hacia el isómero *trans* (80:20) (entrada 11). A pesar de los resultados obtenidos con este catalizador, el tratamiento de la reacción presentaba desventajas como gasto excesivo de solvente de extracción y eliminación de residuos de sales de molibdato.

Adicionalmente, dando una orientación más eco-amigable al proceso, se incluyeron en la optimización, algunos medios de reacción y catalizadores inocuos, teniendo como base los polietilenglicoles ($\text{PEG-400/BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, PEG-6000 and $\text{PEG}_{6000}\text{-SO}_3\text{H}$).⁵⁰ Sin embargo, los resultados no mostraron la formación del producto en rendimientos superiores al 30 % (entrada 13). Por último, se usaron dos sólidos ácidos catalíticos, contruidos a partir de celulosa o almidón y el ácido clorosulfónico (ClSO_3H). En estos ensayos los sólidos sulfónicos obtenidos para el almidón ($\text{Almidón-SO}_3\text{H}$) y la celulosa microcristalina ($\mu\text{CCell-SO}_3\text{H}$) ofrecieron los mejores resultados con rendimientos del 56 y 70 %, respectivamente (entrada 15 y 16).

Una de las características de estos sólidos es su acidez, la cual hace referencia a los sitios ácidos presentes en el biopolímero, al sustituir los grupos hidroxilos de las glucosas como unidad monomérica, por el grupo sulfónico ($-\text{SO}_3\text{H}$) del ácido clorosulfónico. A mayor grado de sustitución (SD, por sus siglas en inglés), se espera mayor eficiencia en el proceso. Por tanto, según el reporte realizado por Hirotsu y col.,⁴³ es posible aumentar el SD si se lleva a cabo un pretratamiento a la celulosa. Esto es posible realizarlo empleando un proceso mecanoquímico. Por tanto, se llevó a cabo la obtención de la celulosa amorfa molida (AMCell), la cual posteriormente fue sometida al proceso de sustitución de los grupos OH por los grupos ($-\text{SO}_3\text{H}$) para la obtención del sólido ácido AMCell- SO_3H (ácido sulfónico anclado a celulosa amorfa molida). Este sólido ácido fue empleado posteriormente en la síntesis de **11**, obteniendo los mejores resultados en términos de rendimiento (78 %) y diastereoselectividad (99:1). Debido a los resultados obtenidos para este nuevo agente catalítico, se llevó a cabo su completa caracterización.

3.2.2. Síntesis y caracterización del ácido sulfónico anclado a celulosa amorfa molida (AMCell- SO_3H)

Diferentes investigadores han reportado la importancia del pretratamiento mecanoquímico sobre la celulosa, para romper las interacciones intermoleculares entre los puentes de hidrógeno de los grupos hidroxilos.⁴⁴ En este sentido, fue usado un molino de bolas de alta velocidad de vibración durante 24 h para moler la celulosa microcristalina (μCCell) y así obtener la celulosa amorfa molida (AMCell). Después del proceso de molienda el ClSO_3H fue anclado a la celulosa (Esquema 51). Los biopolímeros, tanto modificados como sin modificar, fueron caracterizados por diferentes técnicas instrumentación química. IR, fluorescencia de rayos-X de energía dispersa (ED-XRF, por sus siglas en inglés) y microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en inglés).



Esquema 51. Síntesis de $\mu\text{CCell-SO}_3\text{H}$ y $\text{AMCell-SO}_3\text{H}$.

El análisis por espectroscopia infrarroja permitió observar las principales bandas vibracionales del grupo sulfónico. Las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del $\text{O}=\text{S}=\text{O}$ fueron observados entre 1100 a 1300 cm^{-1} al igual que las vibraciones a $660\text{--}770\text{ cm}^{-1}$. Estas bandas de absorción corresponden a las reportadas para otro sólido ácido.⁴⁵

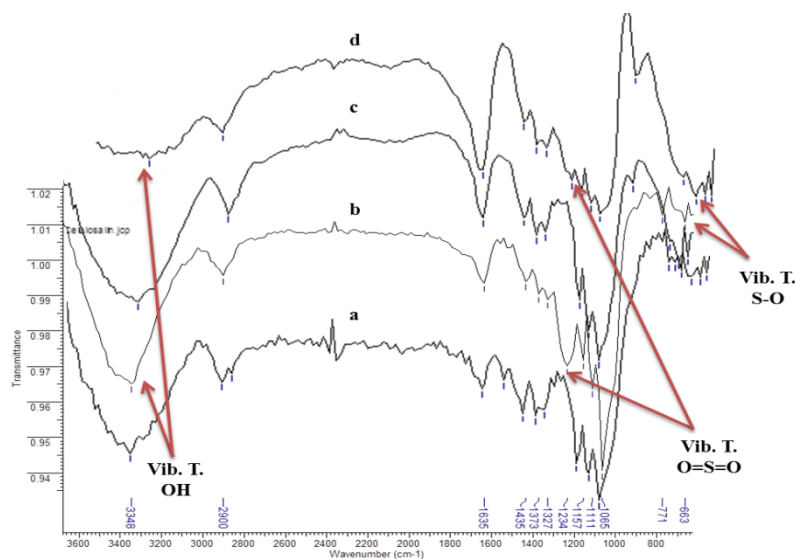


Figura 50. Análisis IR de μCCell (a), AMCell (b), $\mu\text{CCell-SO}_3\text{H}$ (c) y $\text{AMCell-SO}_3\text{H}$ (d).

Por otro lado, de acuerdo a la revisión bibliográfica realizada en las descripciones estructurales de esta clase de sólidos ácidos con el grupo SO_3H , no se encontró ningún reporte realizado sobre la presencia del azufre en el sólido. Por tanto, en la

elucidación estructural del AMCell-SO₃H, se empleó la ED-XRF como análisis de azufre elemental, obteniendo resultados cualitativos de la presencia de azufre en el sólido ácido (Figura 51).

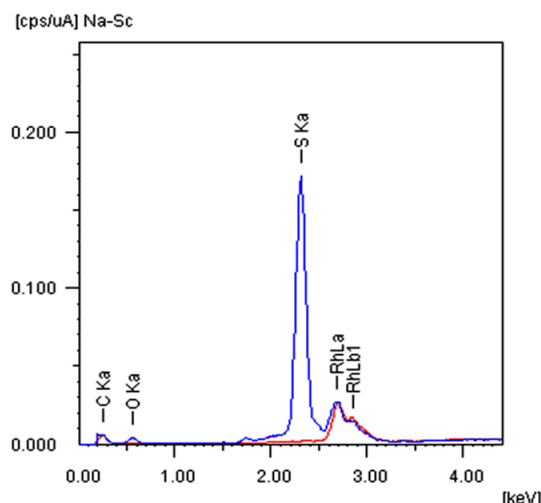


Figura 51. Análisis por ED-XRF de los sólidos AMCell-SO₃H (azul) y μ CCell (rojo).

En este experimento fue posible observar la reflexión de azufre en la AMCell-SO₃H que al ser comparada con la μ CCell, no se encuentra la señal para el azufre, que según los reportes en la literatura aparece a 2.31 keV.⁴⁶ Para el sólido AMCell-SO₃H aparece la señal a $K\alpha = 2.30$ keV, antes de la señal de fondo del Rh a 2.70 keV. La evidencia espectral obtenida hasta el momento para el sólido ácido, evidencia la presencia del azufre como SO₃H en el soporte. En diversos reportes ha sido evaluada la cristalinidad de los sólidos compuestos de celulosa, como criterio para argumentar un cambio físico o químico en biopolímero. Por tanto, se llevó a cabo el estudio del grado de orden o cristalinidad del material de partida y los sólidos finales obtenidos. El grado de organización molecular de los diferentes sólidos se estudió a través de difracción de rayos-X por el método de polvo. Con los perfiles de DRX se confirmó la cristalinidad de la celulosa, μ CCell (a), con picos a $2\theta = 14.5, 16.1$ y 22.6° (Figura 52). Después del proceso de molienda se observó la amorfización, obteniendo AMCell, y desapareciendo las señales a $2\theta = 14.5$ and 16.1° , resultados acordes con la literatura.⁴⁷ Por tanto, la principal observación en los perfiles de difracción, es la pérdida de cristalinidad de los materiales de partida.

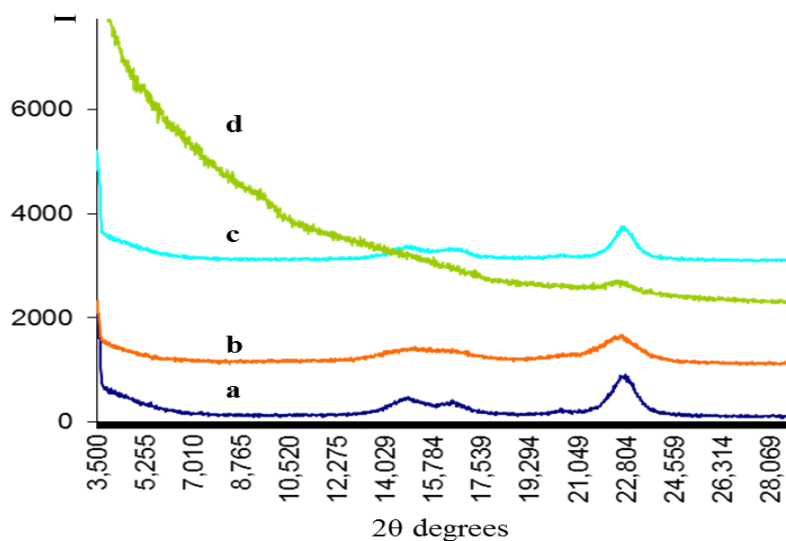


Figura 52. Perfiles de difracción de μCCell (a), AMCell (24 h de molienda) (b), $\mu\text{CCell-SO}_3\text{H}$ (c) y AMCell- SO_3H (d).

De igual forma, la acidez y cristalinidad se puede correlacionar con el SD de sólido ácido pre-tratado y el cristalino. Por tanto, se realizó un proceso de titulación para conocer el número de sitios sólidos en ambos soportes ácidos. Los sitios ácidos H^+ presentaron un valor de 0.4 meq/g (máximo valor reportado 0.6 meq/g⁴⁸) para el sólido $\mu\text{CCell-SO}_3\text{H}$ y 0.9 meq/g para el sólido AMCell- SO_3H , no reportado en la literatura. Este último por tanto, con un mejor SD. Es así como los dos sólidos ácidos obtenidos pueden ser empleados en reacciones catalizadas por ácidos de Brønsted. Las características morfológicas de la celulosa han sido igualmente estudiadas, incluyendo análisis por SEM de la celulosa microcristalina y la celulosa amorfa. Las topologías estructurales en estos estudios dejaron ver formas fibrilares, las cuales presentan una menor longitud y forma redondeada para la celulosa molida.⁴⁹ Por tanto, continuando con la caracterización de los sólidos $\mu\text{CCell-SO}_3\text{H}$ y AMCell- SO_3H , se usó la microscopía electrónica de barrido para el análisis de los elementos microestructurales que aparecen en cada uno de los materiales de partida y productos (Figura 53).

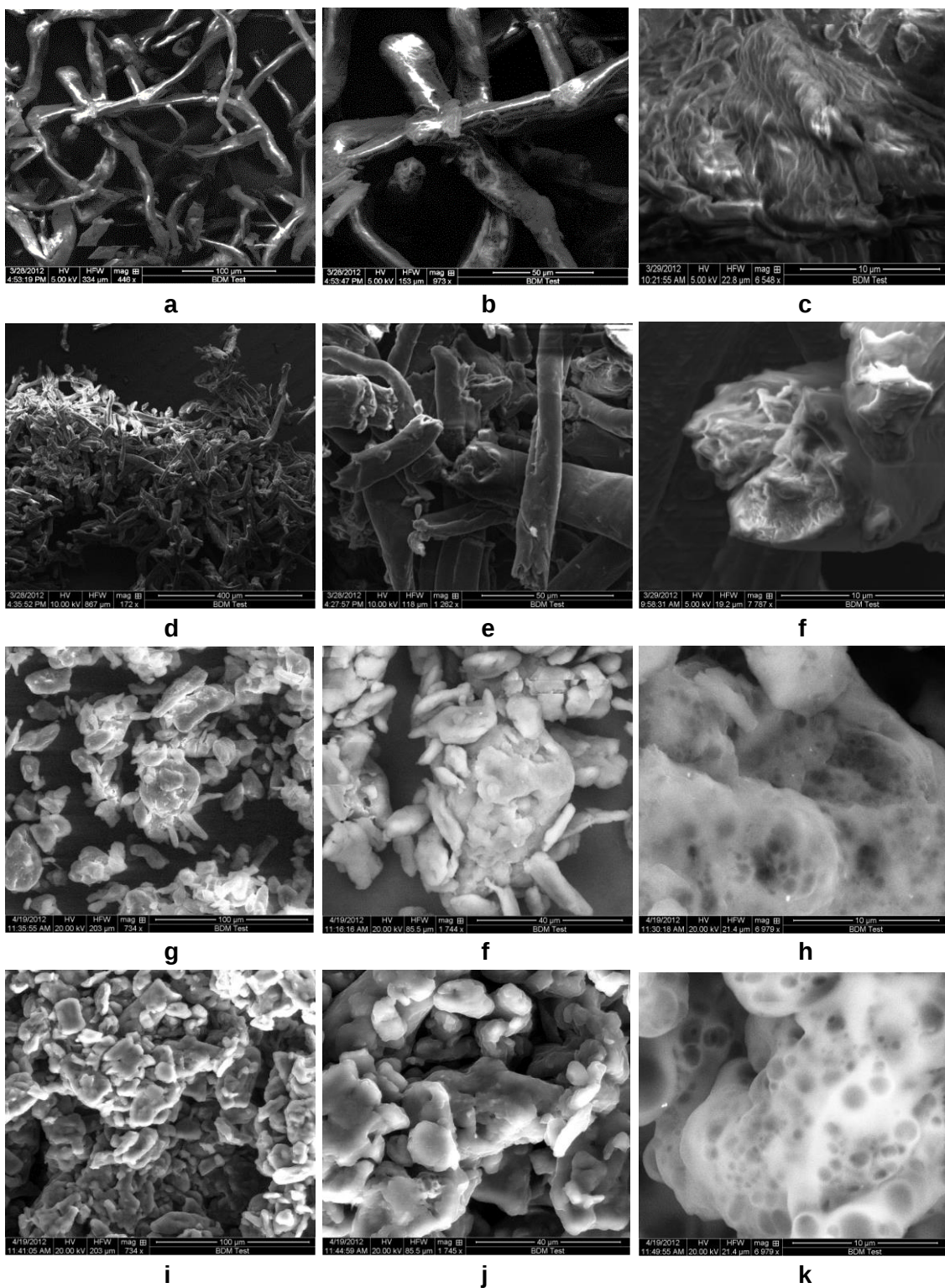
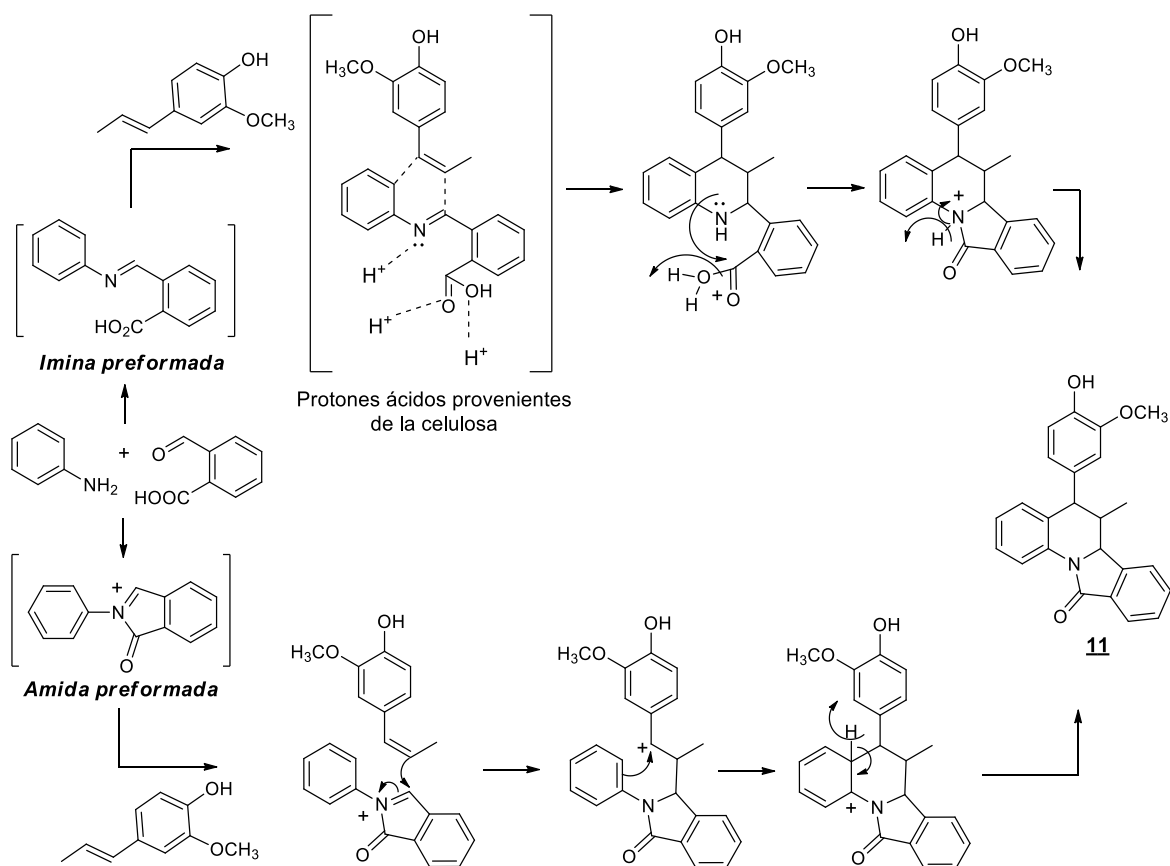


Figura 53. Micrografías SEM con incrementos entre 10-100 μm para μCCell , **a**, **b** y **c**; $\mu\text{CCell-SO}_3\text{H}$, **d**, **e** y **f**; AMCell, **g**, **f** y **h**; AMCell- SO_3H , **i**, **j**, y **k**.

En las micrografías **a**, **b** y **c**, fue posible observar la morfología de la celulosa no tratada, apreciando las formas de fibras con longitudes de 300 μm ⁵⁰ al igual que su entrecruzamiento, hebras aglomeradas intercaladas reportadas por Petersson y Oksman.⁵¹ Por otro lado, en la morfología de la celulosa sulfonada ($\mu\text{CCell-SO}_3\text{H}$), no reportada anteriormente, hubo grandes cambios al compararla con su sólido precursor. En la micrografía **d** se observa un conglomerado macroestructural constituido de fibras de menor longitud.

Por la misma vía se estudiaron los efectos sobre el biopolímero al aplicar la energía mecanoquímica. Por tanto, se evidenciaron muchas microestructuras con menor longitud y forma redondeada por el efecto de la molienda. De igual forma, fue posible observar la presencia de poros y mayor área superficial debido a la formación de microestructuras redondeadas (**i** y **j**). Estos poros son elementos estructurales importantes para los sólidos catalíticos.⁵²

Con el estudio realizado sobre la obtención del sólido ácido y teniendo en cuenta los antecedentes de este tipo de reacciones, se puede anticipar las dos posibles rutas de obtención de los aza-policiclos deseados. Allí el catalizador sólido ácido ($\text{AMCell-SO}_3\text{H}$) juega un rol clave en los procesos de cicloadición, vía la formación de una aldimina o de una amida cíclica (Esquema 52).



Esquema 52. Dos mecanismos posibles en la síntesis de las isoindoloquinolinas **11**.

Las dos vías de reacción propuestas conllevan a la explicación de la obtención de **11**. Es posible afirmar que tanto en la formación de la imina como de la amida participa el medio ácido, AMCell-SO₃H. La discusión emprendida sobre el mecanismo de cicloadición [4+2] entre aldiminas y alquenos deja abierta la posibilidad a la formación de un estado de transición pericíclico (ET) o a través de una especie cargada. En el caso de la obtención del ion iminio, es un mecanismo viable debido a la disposición de todos los elementos electrónicos estructurales, dobles enlaces, heteroátomos electronegativos, con pares electrónicos libres y un medio igualmente cargado. Por otro lado, la regioselectividad y diastereoselectividad obtenida, permite sugerir un mecanismo concertado imino Diels-Alder de demanda inversa, con un dieno electrodeficiente como es la imina con el grupo carboxilo y el medio ácido, y un dienófilo rico en densidad electrónica como los fenilpropanos. La síntesis vía formación de amida fue propuesta anteriormente.²³

Después de haber realizado la caracterización del catalizador y conociendo sus bondades en el proceso de síntesis, se analizó el alcance de los parámetros de reacción, empleando diferentes anilinas, el ácido ftaldehídico y tres fenilpropanos (Tabla 20).

Tabla 20. Alcance de reacción en la síntesis de isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ona **11a-s**.

Entr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	P.f. ^b (°C)	Rto. ^b (%)	Rf _{b,c}	<i>trans:ci</i> _{s^a}	producto
1	H	H	H	H	OH	OMe	238-241	78	0.55	99:1	11a
2	H	Me	H	H	OH	OMe	230-232	74	0.55	87:13	11b
3	H	OMe	H	H	OH	OMe	219-221	65	0.50	92:8	11c
4	H	Et	H	H	OH	OMe	245-247	72	0.50	99:1	11d
5	H	F	H	H	OH	OMe	252-254	75	0.45	100:0	11e
6	H	NO ₂	H	H	OH	OMe	228-230	60	0.40	74:26	11f
7	H	H	H	CN	OH	OMe	242-244	70	0.50	96:4	11g
8	H	H	H	NO ₂	OH	OMe	250-254	45	0.40	94:6	11h
9	H	H	H	F	OH	OMe	245-246	55	0.45	100:0	11i
10	H	-OCH ₂ O-	H	H	OH	OMe	262-264	70	0.45	95:5	11j
11		-CH=CH- CH=CH-	H	H	OH	OMe	224-226	68	0.50	95:5	11k
12	H	H	H	H	OMe	H	165-167	73	0.62	99:1	11l
13	H	Me	H	H	OMe	H	198-200	68	0.45	99:1	11m
14	H	Et	H	H	OMe	H	213-214	60	0.50	100:0	11n
15	H	NO ₂	H	H	OMe	H	190-192	45	0.45	99:1	11o

16	H	-OCH ₂ O-	H	OMe	H	250-252	82	0.55	93:7	11p
17		-CH=CH- CH=CH-	H	H	OMe	H	> 300	0.30	66:34	11q
18	H	H	H	H	-O-CH ₂ -O-	246-247	48	0.40	94:6	11r
19	H	Me	H	H	-O-CH ₂ -O-	187-189	45	0.50	95:5	11s

^a Determinada por ¹H RMN. ^b Determinado para el diastereómero *trans*. ^c Determinada en n-hexano:acetato de etilo, 1:1/ cromatoplasas de aluminio con silufol UV254.

Los datos fisicoquímicos obtenidos para cada uno de los compuestos estuvieron correlacionados con la estructura propuesta, debido a sus altos puntos de fusión y polaridad, determinada por el factor de retención en CCF. Los rendimientos estuvieron entre buenos y excelentes (45-82 %) y la razón diastereomérica fue más marcada con flúor como sustituyente (entradas 5, 9, 11).

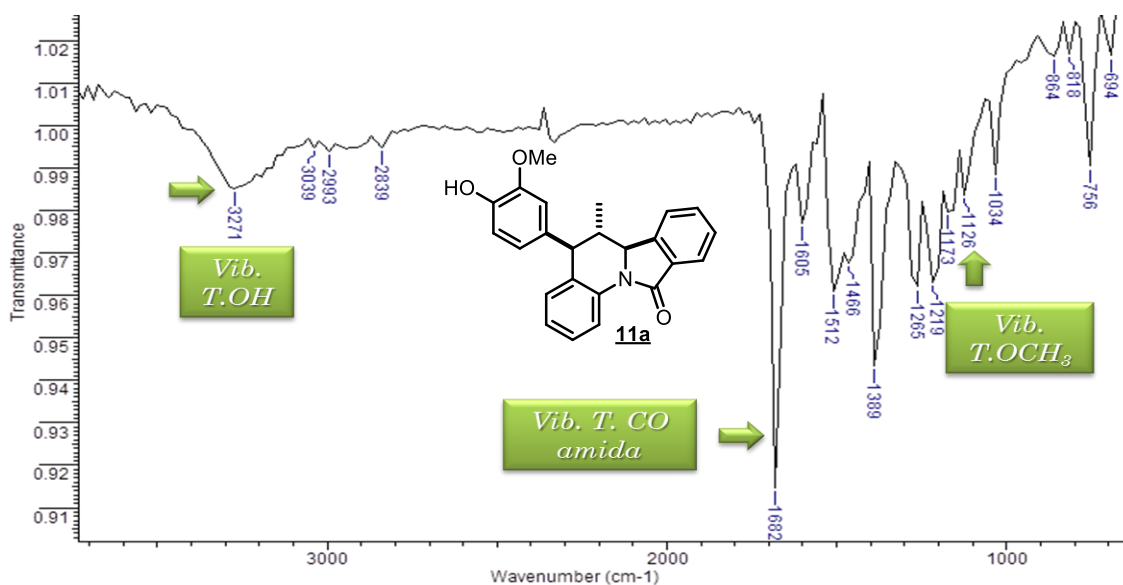


Figura 54. Espectro de infrarrojo de la isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ona **11a**.

Continuando con la caracterización de las isoindoloquinolinas (**11a-s**) se utilizó la espectroscopia IR para identificar los grupos funcionales presentes cada molécula. El compuesto modelo fue la isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ona **11a** (Figura 54). Para este compuesto fue posible identificar las bandas de absorción asociadas al grupo hidroxilo con una Vib. T. a 3271 cm⁻¹, que fue común para todos los compuestos con el fragmento guayacoilo (Gu) en C-5. Por otro lado, un segmento

estructural presente en toda la serie, el grupo carbonilo amídico, fue observado a 1682 cm^{-1} para **11a**. La descripción por IR de cada compuesto se realizó, obteniendo bandas en regiones muy similares a través de toda la serie, las cuales fueron acordes con las descripciones teóricas para cada caso (Ref. 40, Capítulo 2).

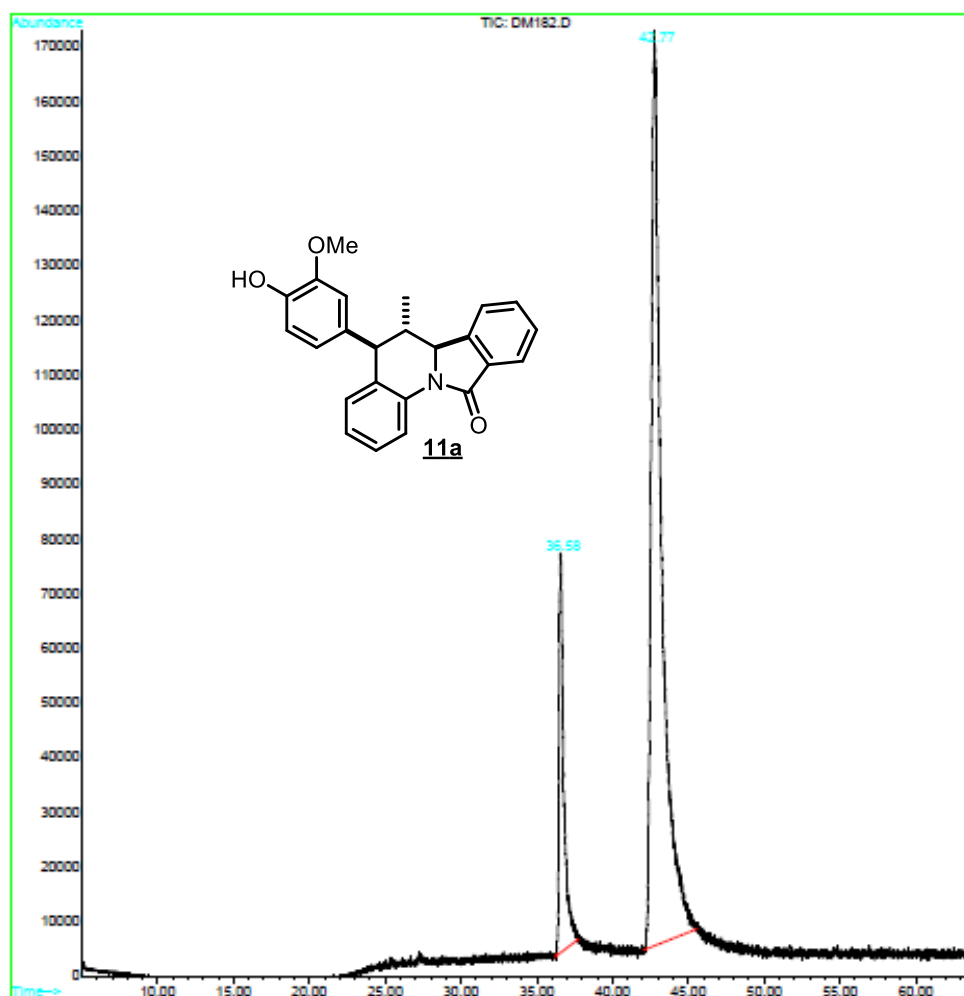


Figura 55. Registro de la TIC de la isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona **11a**.

Posterior al conocimiento de los grupos funcionales de cada molécula, como indicativo de la eficiencia en la metodología, se realizaron los respectivos análisis por CG-EM. En esta oportunidad, a través de este ensayo se inspeccionó la pureza del producto, se tuvo una idea de la relación diastereomérica y se conoció el valor m/z de cada compuesto. Para la molécula modelo, **11a**, se observaron dos señales bien definidas, atribuidas posiblemente a los dos diastereómeros **11a** y **12a** (*trans/cis*).

El compuesto mayoritario, observado para toda la quimioteca, se registró a 42.77 min. Según el perfil cromatográfico y el tiempo de retención del compuesto mayoritario, la molécula presenta una pureza superior al 96 %. Por otro lado, en el espectro de masas se logró identificar la relación m/z , con un valor de 371 uma, el cual corresponde a la masa molar de la molécula **11a** (Figura 56).

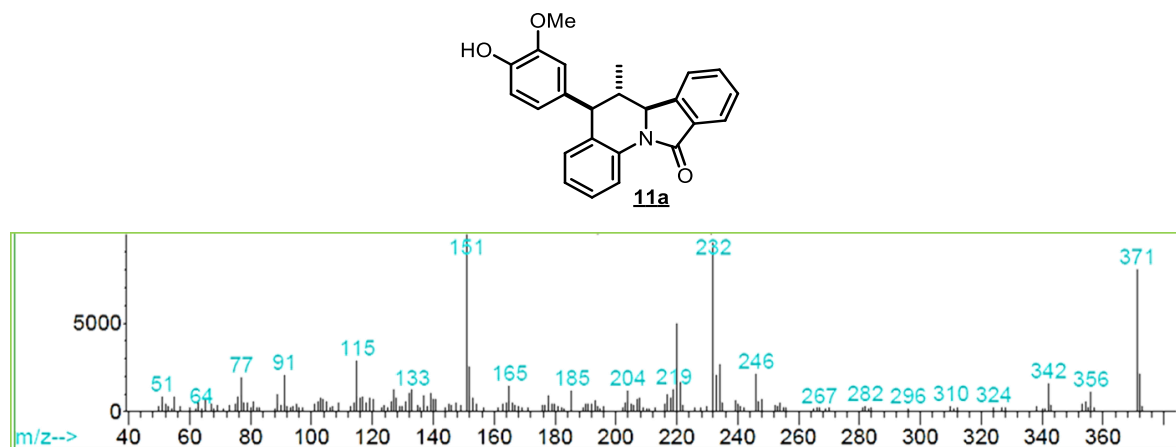
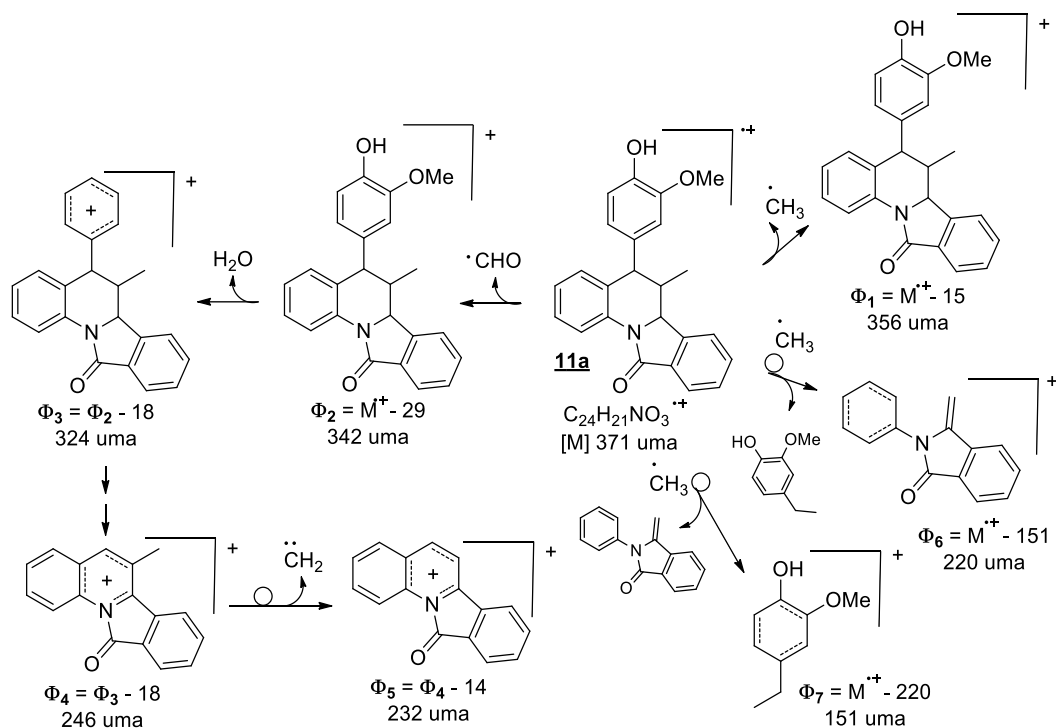


Figura 56. Espectro de masas de la isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona **11a**.

En cuanto a las observaciones hechas en el registro de masas, se puede deducir que la relación m/z para el ion de mayor masa corresponde a la masa molar de **11a**, ion molecular catión radical 371 uma (esquema 53). Por otro lado, las primeras dos pérdidas, $M^+ - 15$ y $M^+ - 29$, corresponden a fragmentaciones lógicas debido a la liberación de un radical metilo ($\cdot\text{CH}_3$) y un radical formilo (CHO), respectivamente. De igual forma, los picos de relación m/z , 246 y 232 uma, pueden ser relacionados con los fragmentos Φ_4 y Φ_5 . Estos dos iones se generan gracias a la pérdida paso a paso de toda la sección en C-4 o Gu. En el caso de la formación de Φ_5 se plantea la liberación de 14 uma en forma de un carbeno, reportado en moléculas alifáticas. En el espectro de masas es posible notar de picos de una abundancia mayor al 50 % con valores de m/z de 220 y 151 uma. Estos dos iones resultan de la fragmentación del ion molecular, precedida igualmente por el reordenamiento o transposición de un grupo metilo para dar a Φ_6 y Φ_7 como iones complementarios.



Esquema 53. Posible ruta de fragmentación de la isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona **11a**.

Según la ruta de fragmentación propuesta, se puede prever que el compuesto obtenido, tiene una alta correlación con la estructura propuesta. La obtención del fragmento Φ_7 también puede explicar la formación final de picos asociados a anillos aromáticos como los iones $m/z = 91$, 77 y 61 uma.

El estudio realizado para toda la serie bajo herramientas como IR y CG-EM permite hasta el momento indicar la formación del compuesto **11a**. Por tanto, fue posible consignar toda la información espectral para la quimioteca de compuestos **11a-s** (Tabla 21), señalando la estrecha relación estructural del esqueleto del aza policiclo.

Tabla 21. Características cromatográficas y principales modos de vibración para las isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas, **IsQ**, **11a-s**.

IsQ	Fórmula molecular	P.M. (g/mol)	t_R (min)	EM [M⁺] (m/z)	Bandas de absorción IR (cm⁻¹)		
					Vib. T. OH	Vib. T. C=O	Vib. T. C-O
11a	C ₂₄ H ₂₁ NO ₃	371.2	42.7	371	3271	1682	1126
11b	C ₂₅ H ₂₃ NO ₃	385.1	40.6	385	3394	1666	1126
11c	C ₂₅ H ₂₃ NO ₄	401.2	94.0	401	3380	1682	1122
11d	C ₂₆ H ₂₅ NO ₃	399.1	46.3	399	3410	1666	1034
11e	C ₂₄ H ₂₀ FNO ₃	389.1	46.1	389	3410	1666	1487
11f	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₅	416.2	66.2	416	3425	1759	1145
11g	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	396.1	54.4	396	3533	1713	1250
11h	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₅	416.2	72.3	416	3425	1635	1320
11i	C ₂₄ H ₂₀ FNO ₃	389.1	37.7	389	3410	1660	1157
11j	C ₂₅ H ₂₁ NO ₅	415.2	80.4	415	3450	1640	1150
11k	C ₂₈ H ₂₃ NO ₃	421.1	82.2	421	3332	1682	1180
11l	C ₂₄ H ₂₁ NO ₂	355.1	62.6	355	3220	1660	1100
11m	C ₂₅ H ₂₃ NO ₂	401.1	94.0	401	3189	1680	1150
11n	C ₂₆ H ₂₅ NO ₂	383.1	73.5	383	3250	1682	1130
11o	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	385.1	83.7	385	3300	1682	1150
11p	C ₂₅ H ₂₁ NO ₄	399.1	83.6	415	3300	1680	1146
11q	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅	405.2	111.7	405	3412	1682	1212
11r	C ₂₄ H ₁₉ NO ₃	369.1	73.1	369	3320	1680	1125
11s	C ₂₅ H ₂₁ NO ₃	383.1	78.8	383	3330	1680	1112

Continuando con la elucidación estructural de las isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas **11a-s** se llevó a cabo el análisis por resonancia magnética nuclear (¹H y ¹³C, RMN), correlacionando cada una de las señales presentadas junto con la

conformación de la estructura propuesta. Inicialmente se utilizó la molécula modelo **11a** para evaluar su estructura por RMN de protones (Figura 57).

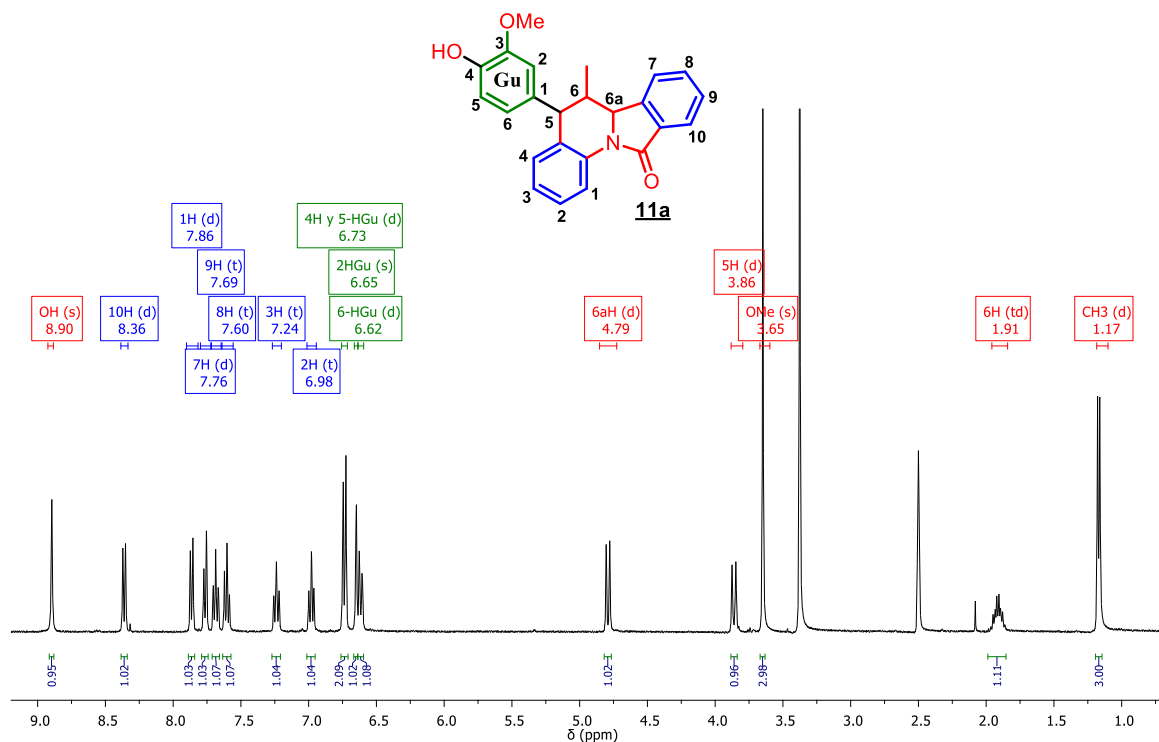


Figura 57. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para la isoindoloquinolona **11a**.

Cada una de las señales fue asignada a uno de los protones del compuesto **11a**. A campos altos se observaron los picos de los protones pertenecientes a la región alifática. La señal del metilo presente en C-6 se observa a 1.17 ppm como una dupleta de $J = 6.5$ Hz. El desdoblamiento del protón 6-H es coherente con su ambiente químico debido a los protones vecinales 5-H y 6a-H, los cuales aparecen a 3.86 ppm ($J = 11.1$ Hz) y 4.79 ppm ($J = 10.6$ Hz). El grupo metoxilo se expresa en toda la serie como un singulete alrededor de 3.5 ppm. Por otra parte, la región aromática asociada al fenilpropano precursor, en este caso el guayacoilo (Gu), se encuentran agrupadas entre 6.5-7.0 ppm. Los desdoblamientos asociados a cada protón de este anillo (H_{Gu}) presentan sus correspondientes constantes, que demuestran la presencia de dos protones 5- H_{Gu} y 6- H_{Gu} expuestos en posición *orto* entre sí, debido a sus desdoblamientos (d) con $J = 8.1$ Hz. Otro protón más que se encuentra en posición *meta* con respecto a uno de ellos, 2- H_{Gu} , se observa como

una dupleta de valor 1.30 Hz. Con esto se confirma la presencia de este fragmento, Gu, dentro de la estructura del producto final.

Así mismo fue posible relacionar los protones del esqueleto carbonado aza policíclico. Las señales que indican la presencia de los protones 2, 3, 8 y 9-H aparecen como cuatro seudotripletos, debido a que cada uno de ellos tienen dos protones vecinales que generan dd con constantes muy similares. Para comprobar el desdoblamiento propuesto para cada protón en la molécula **11a**, se utilizó RMN bidimensional. Inicialmente se llevó a cabo el experimento de correlación espectroscópica COSY, observando según las diagonales trazadas la relación entre las diferentes señales en ^1H RMN (Figura 58).

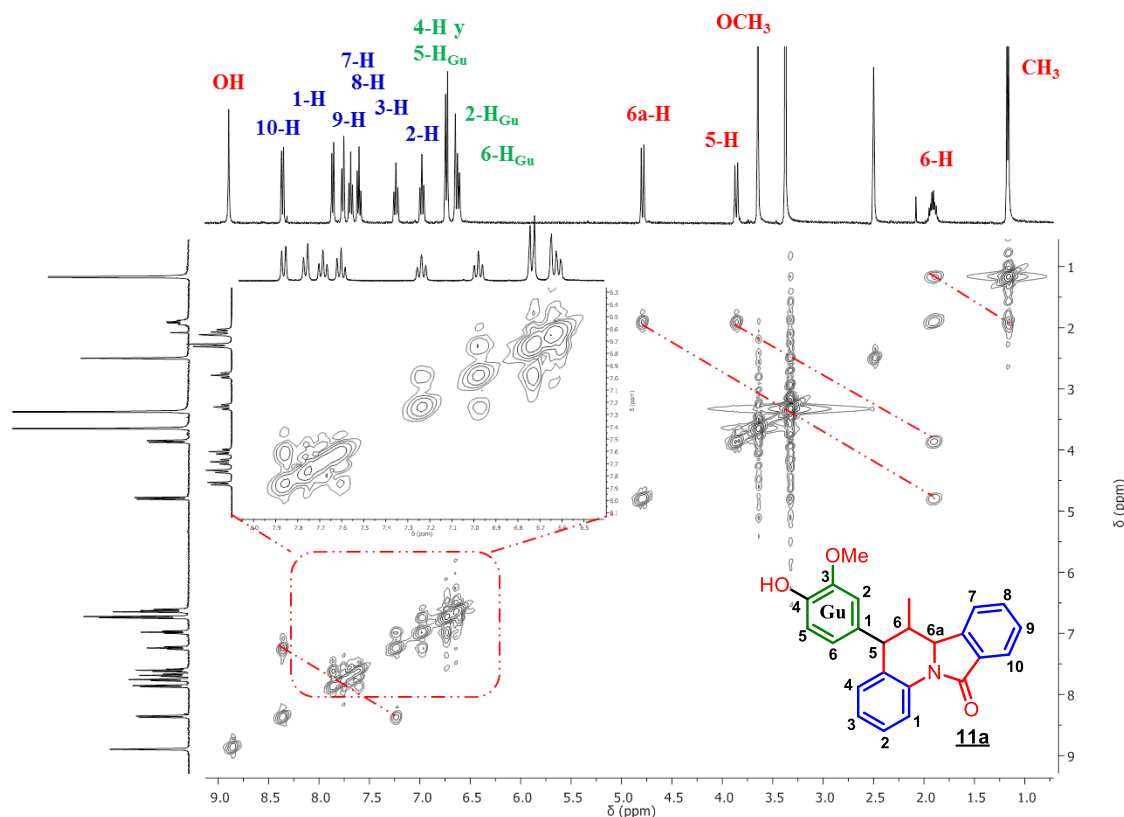
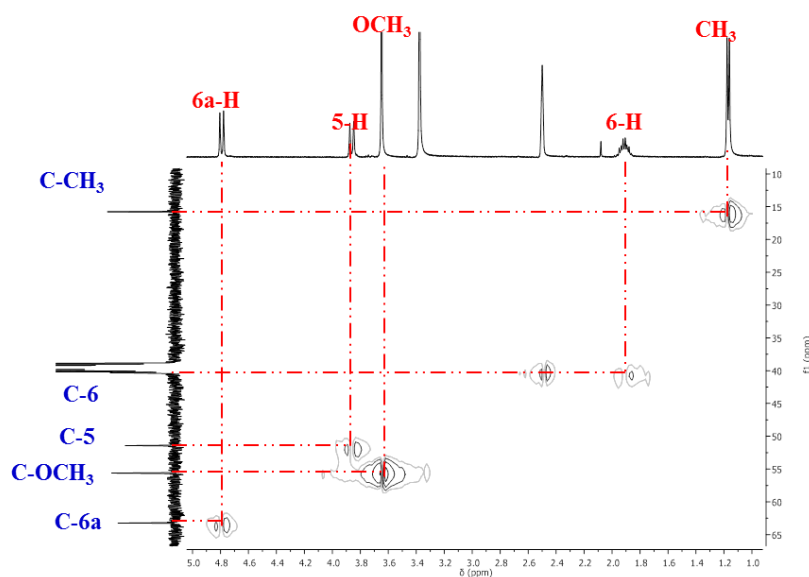


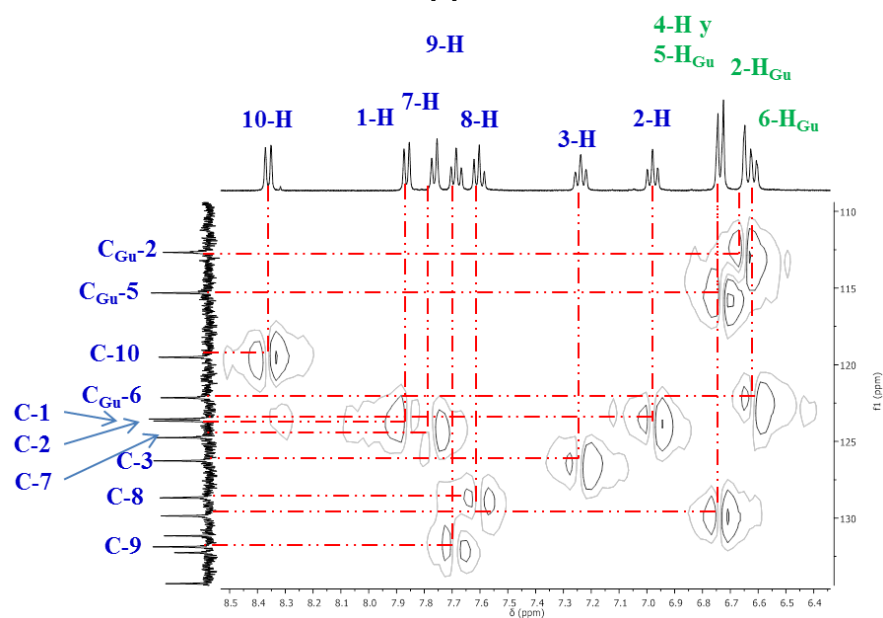
Figura 58. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de la isoindoloquinolona **11a**.

El espectro COSY muestra cada una de las señales correlacionadas, se puede observar el acoplamiento entre los protones 6a-H y 5-H con 6-H así como la interacción en el espacio entre 2-H y 1-H. Estos dos últimos protones aromáticos

son fácil de relacionar debido al desapantallamiento que sufre el protón 1-H por la cercanía al nitrógeno amídico. Por otro lado, buscando conocer la relación entre los protones de la estructura en mención y sus carbonos, fue necesario llevar a cabo el experimento de acoplamiento heteronuclear HSQC (Figura 59).



(a)



(b)

Figura 59. Espectro de correlación heteronuclear HSQC para la isoindoloquinolona **11a**, zona alifática (a), zona aromática (b).

Por medio del espectro HSQC fue posible observar la interacción directa entre los protones y los carbonos a los cuales se encuentran estos unidos. Para la zona alifática se ve claramente cada uno de los carbonos, tanto del esqueleto carbonado, C-5, C-6 y C-6a, como el metilo presente en C-6 y el metoxilo del anillo guayacoilo. En este caso, el carbono C-6 se encuentra junto a la señal proveniente del solvente (DMSO-d₆) a 40.32 ppm. Por su parte, las señales aromáticas del espectro de carbono, tanto del esqueleto carbonado principal, como de guayacoilo, también pudieron ser asociadas a las señales de los protones previamente definidos. Por tanto, con el espectro ¹³C se logró confirmar la presencia de cada uno de los carbonos presentes en **11a** al igual que la cantidad de los mismos.

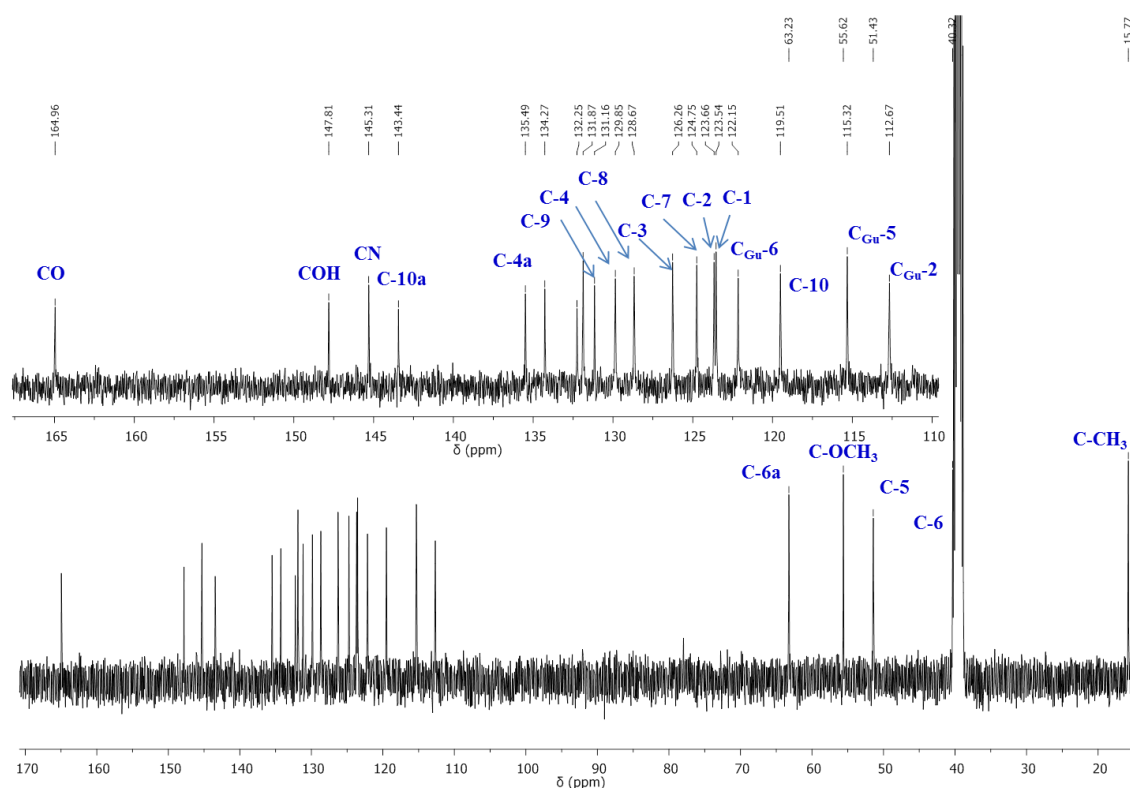


Figura 60. Espectro de ¹³C de la isoindoloquinolona **11a** y su respectiva asignación.

Los carbonos identificados a campo bajo corresponden a los carbonos cercanos a los hetero-átomos de N y O. Por tal razón, el carbono carbonílico se encuentra a 165 ppm y no está correlacionado con ningún protón en el espectro de HSQC.

Algunas señales específicas observadas a través de la serie, correspondientes a grupos funcionales característicos fueron determinantes para la elucidación. Tal es el caso de los compuestos sustituidos con flúor, los cuales mostraron desdoblamientos en las señales de ^{13}C . Los acoplamientos C-F fueron observados en la región aromática debido al ^{19}F , que desdobra las señales de los carbonos C-1 a C-4a. Por tal razón, se lograron observar las señales correspondientes a los desdoblamientos *ipso* a 158 ppm, *orto* a 113.5 y 115.8 ppm; y *meta* a 134 ppm con sus respectivas constantes de acoplamiento.

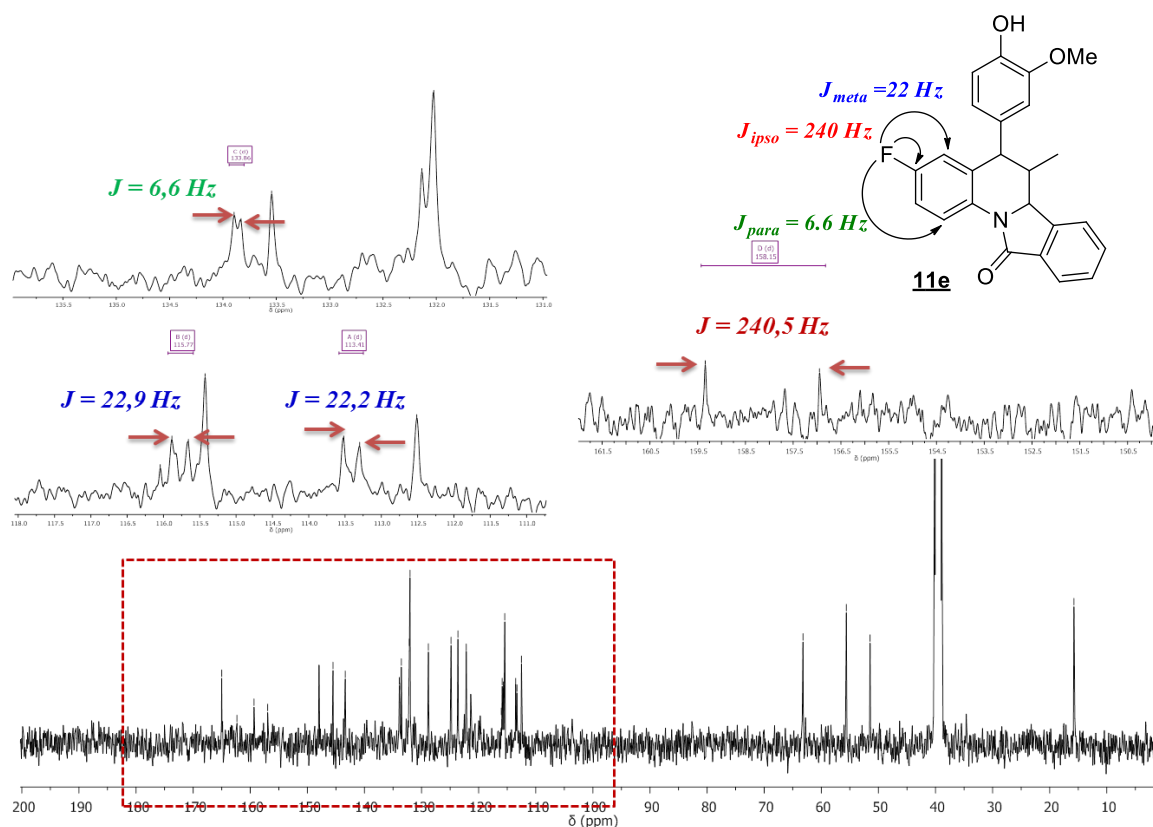
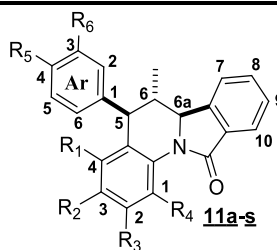


Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C para la isoindoloquinolona **11e** y sus constantes de acoplamiento C-F.

El análisis por resonancia fue realizado para toda la serie, teniendo información sobre la relación de diastereómeros y cada uno de los desplazamientos asociados a los protones de las moléculas propuestas **11a-s** (Tabla 22).

Tabla 22. Desplazamiento químico (δ_H , ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN- 1H de las isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-onas, **11a-s**.



11	Desplazamientos químicos (δ_H, ppm), Multiplicidad y constantes de acoplamiento (J, Hz)													
	Protones del anillo isoindoloquinolona											Protones Ar en C-4 (Gu, An, Bd)		
	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	6a-H	7-H	8-H	9-H	10-H	2-H_{Ar}	5-H_{Ar}	6-H_{Ar}
11a	7.86, d, $J = 7.5$	6.98, d, $J = 7.5$	7.24, t, $J = 7.6$	6.73, m	3.86, d, $J = 11.1$	1.91, td, $J = 11.0, 6.5$	4.79, d, $J = 10.6$	7.76, d, $J = 7.6$	7.60, t, $J = 7.4$	7.69, t, $J = 7.1$	8.36, d, $J = 8.0$	6.65, br.s	6.73, m	6.62, d, $J = 8.1$
11b	9.14, d, $J = 8.2$	7.55, d, $J = 7.1$	---	7.41, d, $J = 9.7$	3.39, d, $J = 10.6$	6.51, d, $J = 8.0$	2.68, m	8.71, d, $J = 7.3$	8.26, t, $J = 7.2$	8.41 - 8.35, m	8.79, d, $J = 7.3$	7.28, s	7.41, d, $J = 9.7$	7.32, d, $J = 7.0$
11c	8.29, d, $J = 8.5$	6.87, d, $J = 8.1$	---	6.23, s	3.82, d, $J = 10.9$	1.95 - 1.84, m	4.72, d, $J = 10.3$	7.74, d, $J = 7.1$	7.66, t, $J = 7.82$	7.59, t, $J = 7.2$	7.83, d, $J = 6.5$	6.65, br. s	6.74, d, $J = 7.3$	6.61, d, $J = 6.7$
11d	7.09, d, $J = 7.7$	7.01, d, $J = 6.97$	---	6.63, m	3.83, d, $J = 10.0$	1.86, m	4.74, d, $J = 10.6$	7.84, d, $J = 7.2$	7.59, t, $J = 7.8$	7.66, t, $J = 7.3$	8.26, d, $J = 8.0$	6.55, s	6.73, d, $J = 7.4$	6.63, m
11e	8.39, dd, $J = 9.1, 5.5$	7.11, ddd, $J = 20.5, 13.2, 5.9$	---	6.43, dd, $J = 9.9, 2.4$	3.88, d, $J = 10.9$	1.95, td, $J = 10.8, 6.4$	4.80, d, $J = 10.6$	7.77, d, $J = 7.7$	7.69, t, $J = 6.9$	7.61, t, $J = 7.3$	7.87, d, $J = 7.4$	6.68, d, $J = 1.7$	6.75, d, $J = 8.0$	6.63, dd, $J = 8.0, 1.7$
11f	8.67, d, $J = 9.3$	8.17, d, $J = 9.0$	---	7.55, s	3.97, d, $J = 11.0$	2.10, m	4.93, d, $J = 10.4$	7.80, d, $J = 7.6$	7.88, t, $J = 7.6$	7.77 - 7.72, t, $J = 7.26$	7.93, d, $J = 7.3$	6.65-6.80, m	6.65-6.80, m	6.65-6.80, m

<u>11g</u>	---	7.09, dt, J = 13.7, 6.8	7.14, dd, J = 15.8, 6.0	6.59, d, J = 7.9	3.87, d, J = 10.9	1.71, td, J = 10.5, 6.4	4.78, d, J = 10.3	7.75, d, J = 7.6	7.69, t, J = 7.1	7.60, t, J = 7.3	7.86, d, J = 7.6	6.68, d, J = 1.5	6.72, d, J = 8.0	6.59, d, J = 7.9
<u>11h</u>	---	7.85, d, J = 7.8	6.79 - 6.62, m	7.25, m	7.84 - 7.59, m	1.87, m	5.05, d, J = 10.1	7.84 - 7.59, m	7.84 - 7.59, m	7.84 - 7.59, m	7.84 - 7.59, m	6.79 - 6.62, m	6.79 - 6.62, m	6.79 - 6.62, m
<u>11i</u>	---	7.09, dt, J = 13.7, 6.8	7.14, dd, J = 15.8, 6.0	6.59, d, J = 7.9	3.87, d, J = 10.9	1.71, td, J = 10.5, 6.4	4.78, d, J = 10.3	7.75, d, J = 7.6	7.69, t, J = 7.1	7.60, t, J = 7.3	7.86, d, J = 7.6	6.72, d, J = 8.0	6.59, d, J = 7.9	6.59, d, J = 7.9
<u>11j</u>	7.92, s	---	---	6.17, s	3.76, d, J = 10.9	4.72, d, J = 10.9	4.72, d, J = 10.6	7.50, d, J = 7.2	7.74, d, J = 7.2	7.56, t, J = 7.2	7.56, t, J = 7.2	6.65, s	6.72, d, J = 7.7	6.59, d, J = 7.7
<u>11k</u>	7.91, d, J = 7.3	7.75, d, J = 7.3	---	---	3.94, d, J = 10.2	1.71, m	4.79, d, J = 10.3	7.73 - 7.68, m	7.89 - 7.82, m	7.65 - 7.59, m	7.89 - 7.82, m	6.69, s	6.73, d, J = 8.1	6.57, d, J = 8.1
<u>11l</u>	8.37, d, J = 8.2	7.24, t, J = 7.7	6.97, t, J = 7.5	6.67, d, J = 7.9	3.94, d, J = 10.9	1.87 - 1.74, m	4.81, d, J = 10.6	7.76, d, J = 7.7	7.68, t, J = 7.5	7.59, dd, J = 14.4, 7.0	7.85, t, J = 8.2	6.88, d, J = 8.2	7.08, d, J = 8.3	7.08, d, J = 8.3
<u>11m</u>	8.24, d, J = 8.3	7.07, m	---	6.48, s	3.89, d, J = 11.1	1.78, tq, J = 12.9, 6.4	4.75, d, J = 10.6	7.74, d, J = 7.5	7.67, td, J = 7.5, 1.2	7.59, t, J = 7.4	7.85, d, J = 7.4	6.88, d, J = 8.7	7.07, m	7.07, m
<u>11n</u>	8.27, d, J = 8.4	7.13 - 7.05, m	---	6.50, s	3.91, d, J = 10.7	1.79, td, J = 11.0, 6.5	4.78, d, J = 10.5	7.76, d, J = 7.6	7.68, t, J = 7.0	7.60, t, J = 7.3	7.85, d, J = 7.4	6.89, d, J = 8.7	7.13 - 7.05, m	7.13 - 7.05, m
<u>11o</u>	8.67, d, J = 9.2	8.17, d, J = 8.0	---	7.50, s	4.06, d, J = 10.9	2.05 - 1.96, m	4.94, d, J = 10.5	7.82 - 7.78, m	7.74, t, J = 7.3	7.64, t, J = 7.3	7.93, d, J = 7.1	6.94, d, J = 8.7	7.18, d, J = 8.7	7.18, d, J = 8.7
<u>11p</u>	7.92, s	---	---	6.09, s	3.84, d, J = 10.8	1.75, dd, J = 16.9, 10.6	4.73, d, J = 10.7	7.74, d, J = 7.6	7.67, t, J = 7.3	7.59, t, J = 7.2	7.84, d, J = 7.4	6.89, d, J = 8.4	7.08, d, J = 8.4	7.08, d, J = 8.4
<u>11q</u>	7.95, s	7.79, d, J = 7.6	---	---	4.06, d, J = 9.9	1.69 - 1.59, m	4.88, d, J = 10.1	7.61, m	7.87 - 7.82, m	7.76 - 7.70, m	7.91, d, J = 7.2	6.89, d, J = 8.5	7.10, d, J = 8.5	7.10, d, J = 8.5

<u>11r</u>	8.37, d, $J = 7.5$	7.25, t, $J = 7.7$	7.02 – 6.97, m	6.72, d, $J = 7.6$	3.94, d, $J = 11.1$	1.89, tq, $J = 12.8,$ 6.5	4.79, d, $J = 10.6$	7.77, d, $J = 7.8$	7.71 – 7.66, m	7.61, t, $J = 7.4$	7.86, d, $J = 7.5$	6.67, d, $J = 1.5$	6.88, d, $J = 7.9$	6.73, dd, $J = 7.9,$ 1.5
<u>11s</u>	8.25, d, $J = 8.3$	7.06, d, $J = 8.4$	---	6.53, s	3.88, d, $J = 11.0$	1.83, d, $J = 6.1$	4.73, d, $J = 9.4$	7.75, d, $J = 7.5$	7.67, t, $J = 7.2$	7.59, t, $J = 7.4$	7.84, d, $J = 7.6$	6.66, s	6.87, d, $J = 7.9$	6.72, d, $J = 8.0$

Después de tener la mayor cantidad de información espectroscópica de todos y cada una de las moléculas de la serie, se llevó a cabo el análisis de la estereoquímica al igual que los capítulos anteriores. En este caso, la influencia del catalizador estuvo marcada según se observa en la tabla de optimización.

Según la información obtenida a través de ^1H RMN, en toda la serie, se puede afirmar que después del proceso de purificación fue aislado en mayor proporción el diastereómero *trans*.

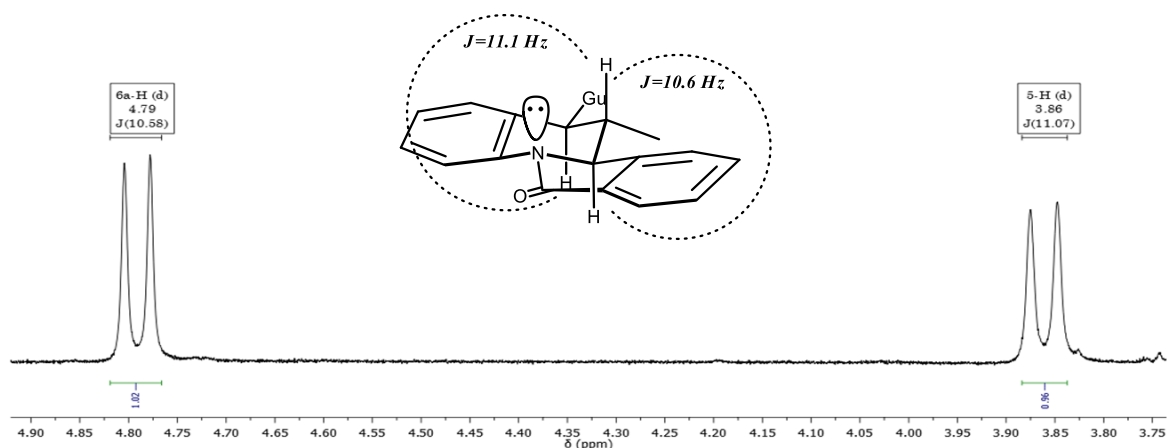


Figura 62. Conformación final *trans* de las isoindolo[2,1-*a*]quinolin-11(5*H*)-onas.

Los valores de las $J_{5\text{-H-6-H}} = 11.1 \text{ Hz}$ y $J_{6\text{-H-6a-H}} = 10.6 \text{ Hz}$ para el compuesto **11a** permiten esperar que la interacción sea distante. Esto es también debido a que los grupos voluminosos como el Me, el Gu y el anillo aromático de la región isoindolo, se encuentran dispuestos por efectos estéricos preferiblemente de manera pseudoecuatorial. De igual forma, la tensión generada por el anillo de cinco miembros, estructuras que se disponen en configuración de *sobre*, conlleva al sistema de ciclos aromáticos y el oxígeno a orientarse de forma coplanar.

De acuerdo a la estructura **3p** (Figura 20) elucidada por DRX de monocristal, se podría hacer un estimativo de la orientación de los grupos funcionales, usando como apoyo el cálculo de minimización de energías de la estructura en 3D. Para este caso se empleó el programa Chemdraw, ChemBio 3D ultra® (Figura 63). En esta imagen se puede observar la preferencia del grupo benzodioxolo (Bd) de la molécula **11r** para orientarse de forma transversal al plano de los anillos fusionados.

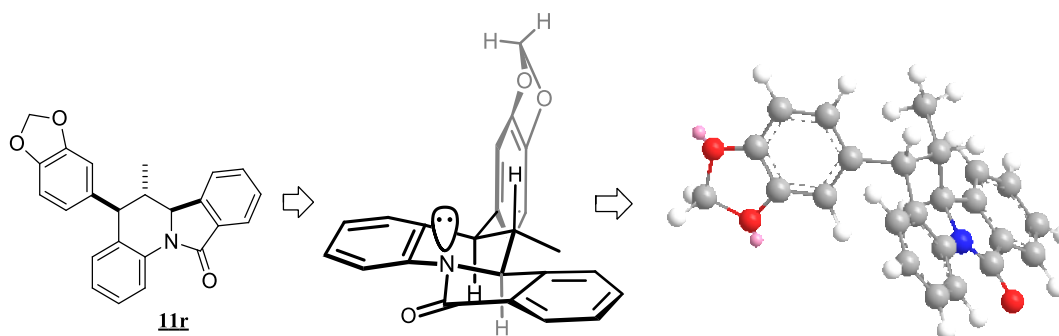
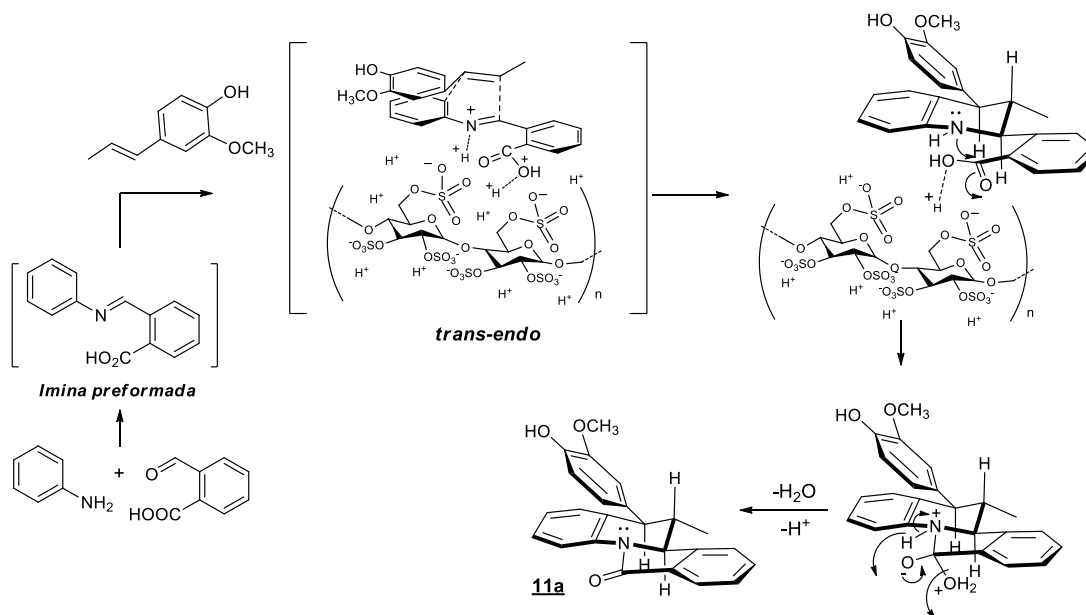


Figura 63. Posible conformación y diagrama 3D modelo de bolas y barras del compuesto **11r**.

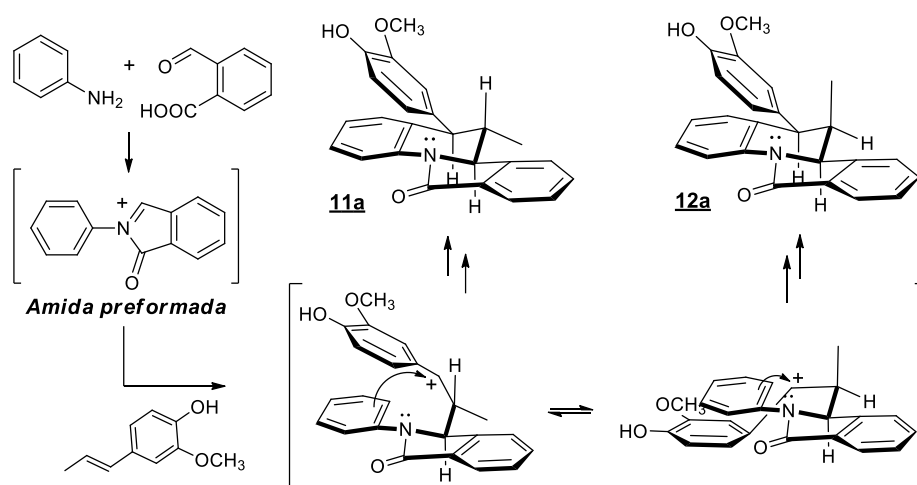
Al referirse a la estereoquímica adoptada por los cicloaductos, productos de una reacción de cicloadición [4+2], es inevitable pensar en la vía de reacción por la cual se conforma la estructura final. Así como se ha mencionado anteriormente el mecanismo de reacción puede ocurrir a través de la formación de un ET pericíclico, camino concertado. Al asociar esta ruta de cicloadición con la estereoquímica obtenida, se prevé un acercamiento *trans-endo*, favorecido por la acción del catalizador y las interacciones secundarias entre los precursores (Esquema 54).



Esquema 54. Posible mecanismo de reacción concertado hacia la formación del producto *trans* **11a**.

Estas interacciones pueden ocurrir debido al acercamiento entre los dos anillo aromáticos tanto del dieno como del dienófilo. No obstante, el catalizador puede intervenir en el desarrollo efectivo de la lactamización, posterior a la formación del cicloaducto vía un proceso dominó.

Por otro lado, si el mecanismo de la reacción se diera vía un intermediario cargado, es posible proponer la presencia de los diasterómeros debido a la rotación del enlace formado por los carbonos C-6 y C-6a. En este caso igualmente se ha propuesto la formación del catión acil iminio de forma previa a la ciclación (Esquema 55).



Esquema 55. Posible mecanismo de reacción por pasos hacia la formación del producto *trans* **11a**.

De esta forma, el análisis hecho para los registros instrumentales demuestra la presencia de los compuestos objetivo. La síntesis de estos derivados permite tener una nueva quimioteca con gran diversidad molecular para ser evaluada contra líneas celulares de cáncer. Con miras a identificar la importancia de las diversas regiones del anillo, se utilizó un dienófilo de características alifáticas para observar tanto diferencias químicas como biológicas dentro de la serie.

En esta etapa final del estudio de síntesis se empleó por tanto el isopreno como dienófilo activado en la reacción de Povarov. Este compuesto ha sido ampliamente usado en la reacción de demanda normal y pocos estudios han sido dirigidos a la obtención de heterociclos.

3.3. Síntesis multicomponente de 6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-onas catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ usando como dienófilo isopreno

Los estudios que se han llevado a cabo en la reacción de imino DA, demuestran la importancia de diferentes alquenos activados. Su presentación estructural les permite actuar como dienos o como dienófilos dependiendo también de las condiciones de reacción. De los dienos empleados, el 1,3-butadieno ha servido como precursor ejemplar para diversas investigaciones como la síntesis de productos naturales,⁵³ explicaciones teóricas sobre la estereoquímica y el mecanismo de reacción,⁵⁴ entre otras.

Sin embargo, la participación de este dieno en la síntesis de heterociclos como aducto final ha sido mínima, en especial si se emplean como dienos aldiminas electrodeficientes.

El 1,3-butadieno y algunos análogos como el isopreno y el diisoprenil (2,3-dimetil-1,3-butadieno) han sido empleados esencialmente como dienos, tanto en reacciones de demanda normal⁵⁵ como en reacciones DA de demanda inversa.⁵⁶

Algunos reportes donde estos dialquenos son empleados como potenciales dienófilos o alquenos ricos en densidad electrónica, utilizando como dienos o alquenos electrodeficiente iones acil iminio. Estos iones formados a partir de anilinas y formaldehído,⁵⁷ y *N*-(α -aminoalquil)benzotriazoles⁵⁸ han permitido la obtención de análogos de alcaloides con esqueleto de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Figura 64). A pesar de que el mecanismo de reacción planteado no es concertado, se observa alta regioselectividad y diateroselectividad.

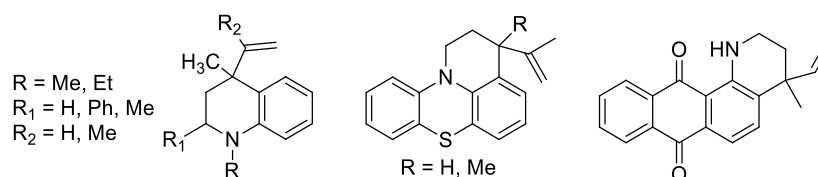
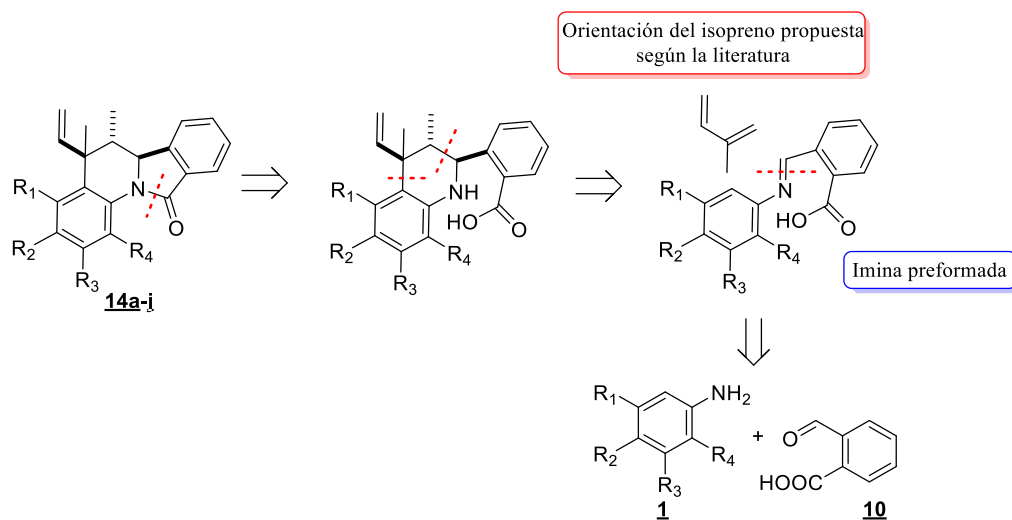


Figura 64. Modelos *N*-heterociclos obtenidos a partir de análogos del isopreno.

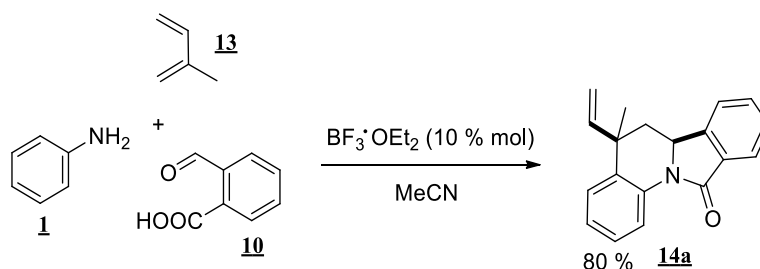
En esta parte de la presente investigación se propuso la síntesis de nuevos derivados isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas 5-metil-5-vinil sustituidos. Para esto se planteó un análisis retrosintético basado en los compuestos publicados en la literatura (Esquema 56).



Esquema 56. Análisis retrosintético de las nuevas isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ona, 5-metil-5-vinil sustituidas.

Inicialmente, se llevó a cabo el estudio de las condiciones de reacción, realizando un experimento con AMCell-SO₃H, debido a los buenos resultados obtenidos para las moléculas **11a-s**. Sin embargo, este ensayo fue fallido debido a las altas temperaturas usadas con el sólido ácido, no compatible con el bajo punto de ebullición del isopreno (34 °C). Por tanto, para esta reacción se tomó la decisión de emplear las condiciones que arrojaron los mejores rendimientos para **11a**. En este caso en particular, el BF₃·OEt₂ fue la segunda opción a contemplar en los parámetros de reacción (Tabla 18) proporcionando un 55 % de rendimiento para el compuesto **14a**. En este caso debido a la volatilidad del alqueno precursor, la reacción ocurrió a temperatura ambiente (25 °C). Este catalizador ha sido ampliamente empleado en nuestro grupo de investigación, utilizando en la mayoría de los casos entre un 5 – 10 % en mol. Asumiendo una posible volatilización del isopreno desde el seno de la reacción, se llevaron a cabo cuatro diferentes ensayos, aumentando el número de equivalentes de isopreno **13** observando un incremento

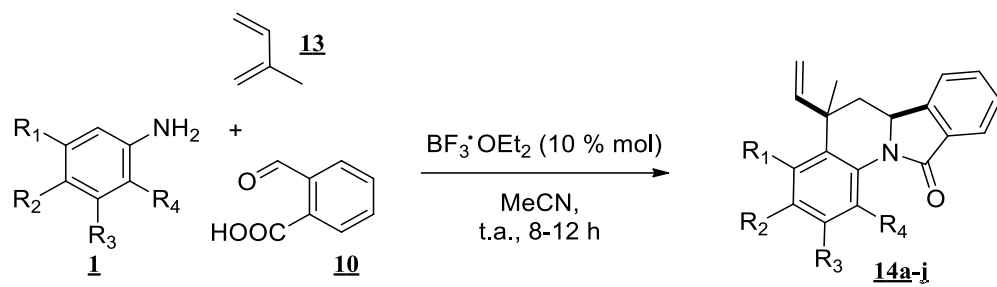
en los rendimientos de reacción hasta de 80 % (Esquema 57). Para la síntesis de **14a** por tanto se utilizaron relaciones estequiométricas diferentes a los procesos mencionados anteriormente, con un valor de 3 equivalentes de isopreno, comparado con la anilina de partida. Debido a la similitud estructural entre los compuestos **11** y **14**, el mecanismo de reacción podría estar estrechamente correlacionado (Esquema 52).



Esquema 57. Síntesis de la 5-metil-5-vinil-isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona, **14a** catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Con respecto a la obtención de los dos posibles diastereómeros *cis/trans*, no se observó la presencia del isómero *cis* durante el monitoreo de la reacción por CCF y después del proceso de purificación se obtuvo el isómero *trans*. Teniendo las condiciones de reacción en nuestras manos, se llevó a cabo el análisis del alcance de la misma, incluyendo diferentes grupos funcionales en el esqueleto carbonado de las isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-onas. Para esto se usaron reactivos de partida comerciales, diferentes anilinas **1**, ácido ftálico **10** y como alqueno, el isopreno **13** (Tabla 23).

Tabla 23. Alcance de la síntesis de nuevas 5-vinil-5-metilisoindolo[2,1-a]quinolinas **14a-j**.

									
Ent.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.f., °C	R _f	Tiempo, h	Rto., %	Comp.
1	H	H	H	H	182-183	0.6	9	80	14a
2	H	CH ₃	H	H	193-195	0.52	7	82	14b
3	H	Et	H	H	187-188	0.50	9	75	14c
4	H	OCH ₃	H	H	178-179	0.50	6	85	14d
5	H	F	H	H	163-165	0.50	5	78	14e
6	H	Cl	H	H	225-226	0.45	5	80	14f
7	H	H	H	F	210-212	0.55	5	70	14g
8	H	H	H	CN	198-199	0.55	12	68	14h
9	OCH ₃	H	H	OCH ₃	180-182	0.45	10	90	14i
10	H	-OCH ₂ O-	H	H	193-194	0.40	6	70	14j

La síntesis de los compuestos **14a-j** fue eficiente obteniéndose rendimientos entre el 68 y el 90 %. El mejor rendimiento fue para el compuesto dimetoxilado **14i**, grupos electro-atractores, posiblemente por sus efectos electrónicos en el dieno (aldimina o amida), disminuyendo la energía de activación HOMOdienófilo-HUMOdieno. Por otro lado, la posibilidad de que la reacción ocurra por un mecanismo de pasos, deja abierta la opción de que el intermediario acil iminio se encuentre activado igualmente debido a los metoxilos.

Es posible que el efecto negativo de los grupos sustituyentes en C-1, observados en la disminución del rendimiento, sea debido a impedimentos estéricos y electrónicos entre el grupo funcional y el grupo carbonilo de la lactama.

Las sustituciones realizadas sobre el corazón de la molécula, nos permite tener una visión inicial acerca del mecanismo de reacción. De igual forma, proporciona una

idea clara de la obtención de cada uno de los miembros de la quimioteca, debido a la similitud del factor de retención y los puntos de fusión.

Por tanto, al avanzar en la descripción estructural de estas isoindoloquinolinas, se realizó el estudio por espectroscopia infrarroja, buscando reconocer ciertas regiones de la molécula, al igual que los grupos funcionales provenientes de la anilina de partida. Para esto se tomó como ejemplo el espectro realizado para el producto de reacción **14d** (Figura 65). Las bandas de absorción observadas en el espectro de IR del compuesto **14d**, permiten identificar grupos funcionales que presentan estos modos vibracionales característicos. Inicialmente a números de onda superiores, no se observaron las bandas de absorción comunes para los grupos NH y OH provenientes de la amina y el aldehído, respectivamente. Sin embargo, como evidencia de la inclusión del grupo carbonilo proveniente del ácido ftaldehídico, se observa una señal a 1682 cm^{-1} , característica del C=O latámico.¹⁵⁶ Para el compuesto **14d**, se observa un señal a 1126 cm^{-1} , atribuida a este modo de vibración C-O tipo metoxilo. Para este grupo de compuestos, no es posible resaltar otras bandas de absorción características ya que los grupos funcionales que se utilizaron fueron grupos que no presentan grandes diferencias en los espectros de IR. Estos resultados obtenidos por IR demuestran la inclusión de varios grupos de átomos dentro del producto final.

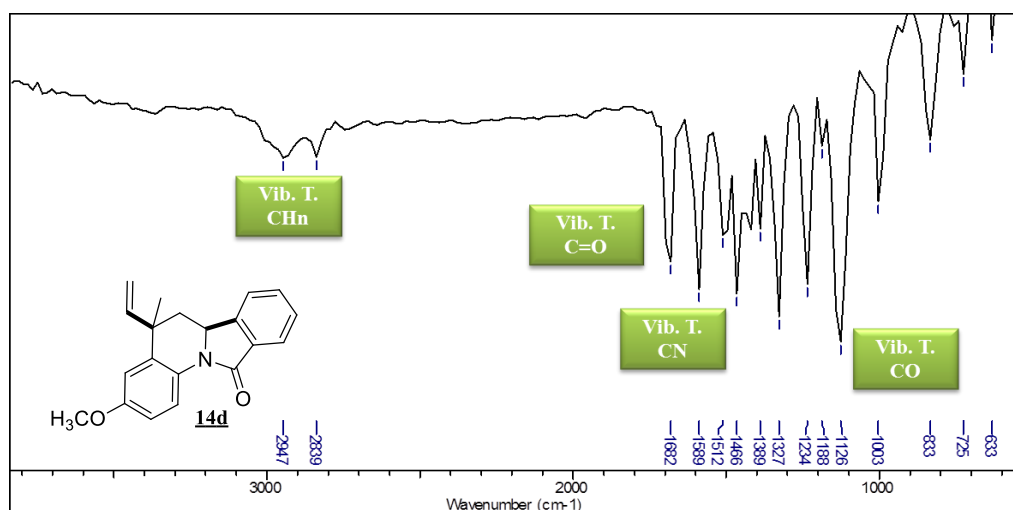


Figura 65. Espectro de IR de la 5-metil-3-metoxi-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona **14d**.

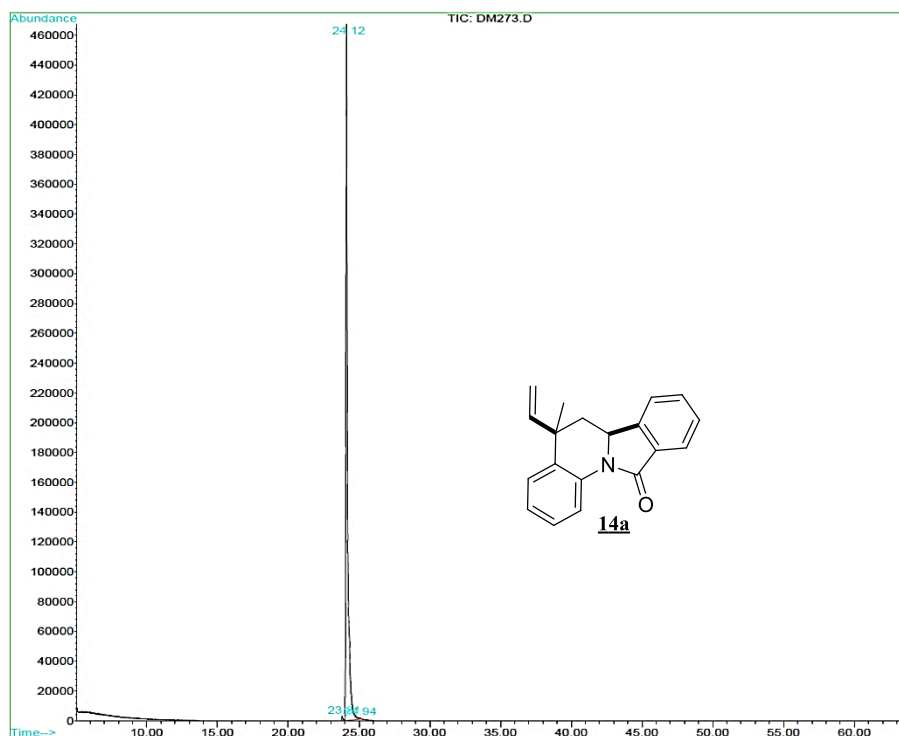


Figura 66. TIC obtenida de la 5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (**14a**).

A través de CG-EM se hace un acercamiento mayor a la descripción de la topología molecular. Para este análisis se tomó como ejemplo el compuesto **14a**, estudiando la corriente iónica total reconstruida, donde se puede observar la pureza del compuesto y el tiempo de retención relativamente corto (Figura 66).

El tiempo de retención se puede asociar a la polaridad del compuesto y por tanto a su tamaño, para la molécula **14a** se observa un t_R de 24.12 min. De igual forma, el espectro de masas asociado a la TIC observada en la figura 54, permite observar la relación $m/z = 275$ uma, valor que corresponde a la masa molar del producto propuesto **14a** (Figura 67).

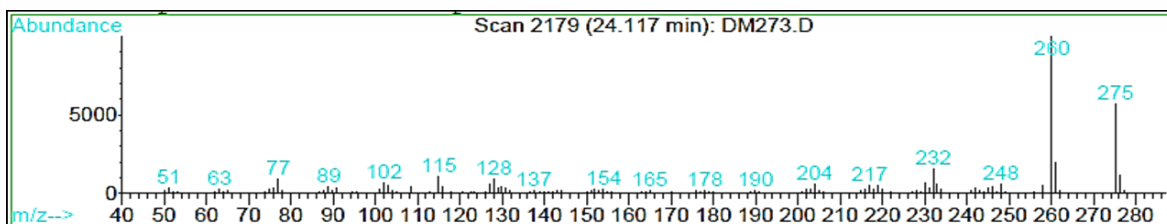
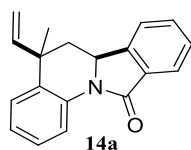
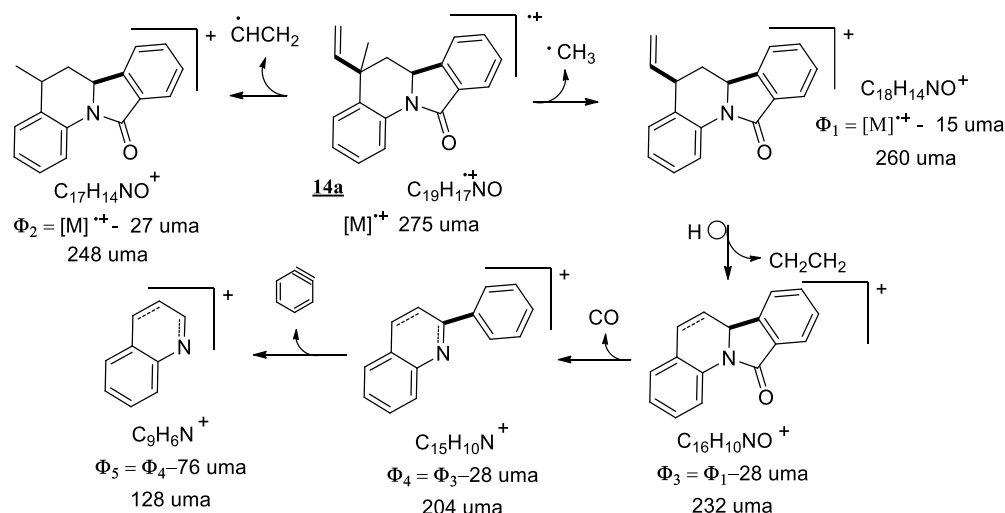


Figura 67. Espectro de masas de la 5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (**14a**).

A pesar de que los iones fragmento no presentan intensidades superiores al 10 % (con relación al IPB), se pudo observar el ion molecular $m/z = 275$ uma, como el pico de mayor masa, con una intensidad superior al 50 %. Según la regla del nitrógeno, la masa impar corresponde coherentemente al ion molecular catión-radical $[M]^{\cdot+}$. Por otro lado, el ion pico de base (IPB), presenta una relación $m/z = 260$ uma, correspondiente a una pérdida lógica de 15 unidades de masa. Para los iones de menor intensidad se puede, argumentar una ruta fragmentación, generando los iones Φ_1 - Φ_5 . La formación de los picos más intensos puede ser explicada según la siguiente propuesta de fragmentación para el ion $[M]^{\cdot+}$ m/z 275 (Esquema 58). De acuerdo con los análisis preliminares realizados por IR y CG-EM, toda la serie (10 compuestos) presentó características estructurales similares. Los datos de las principales bandas de absorción y las señales cromatográficas fueron recopilados para cada uno de los compuestos obtenidos (Tabla 24).



Esquema 58. Posible ruta de fragmentación del catión-radical de la 5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (**14a**).

Tabla 24. Características cromatográficas y principales modos de vibración para las 5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-onas, **14a-j**.

Entr.	Comp.	Fórmula molecular	P.M. (g/mol)	t_R (min)	EM $[M^{+\bullet}]$ (m/z)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})	
						Vib. T. y F. CHn	Vib. T. C=O
1	14a	$C_{19}H_{17}NO$	275.13	24.12	275	2947	1682
2	14b	$C_{20}H_{19}NO$	289.15	25.04	289	2940	1660
3	14c	$C_{21}H_{21}NO$	303.16	25.01	303	2890	1666
4	14d	$C_{17}H_{14}N_2O_4$	305.14	26.64	305	2947	1680
5	14e	$C_{19}H_{16}FNO$	293.12	24.05	293	2979	1660
6	14f	$C_{19}H_{16}ClNO$	309.09	25.85	309	2948	1682
7	14g	$C_{19}H_{16}FNO$	293.12	10.90	293	2950	1660
8	14h	$C_{20}H_{16}NO$	300.13	25.10	300	2948	1668
9	14i	$C_{21}H_{21}NO_3$	335.15	26.68	335	2948	1660
10	14j	$C_{20}H_{17}NO_3$	319.12	28.88	319	2890	1682

Según los datos observados en la tabla, la similitud de las características fisicoquímicas permite suponer que los compuestos corresponden a una serie de

estructuras con regiones comunes entre sí. Finalmente para culminar con la descripción molecular de las dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas, se realizó el estudio por RMN de ^1H y ^{13}C , usando igualmente ensayos bidimensionales para definir el ambiente químico de cada protón. Para observar las generalidades de la molécula **14b** a través de RMN se realizó el espectro de protones (Figura 68).

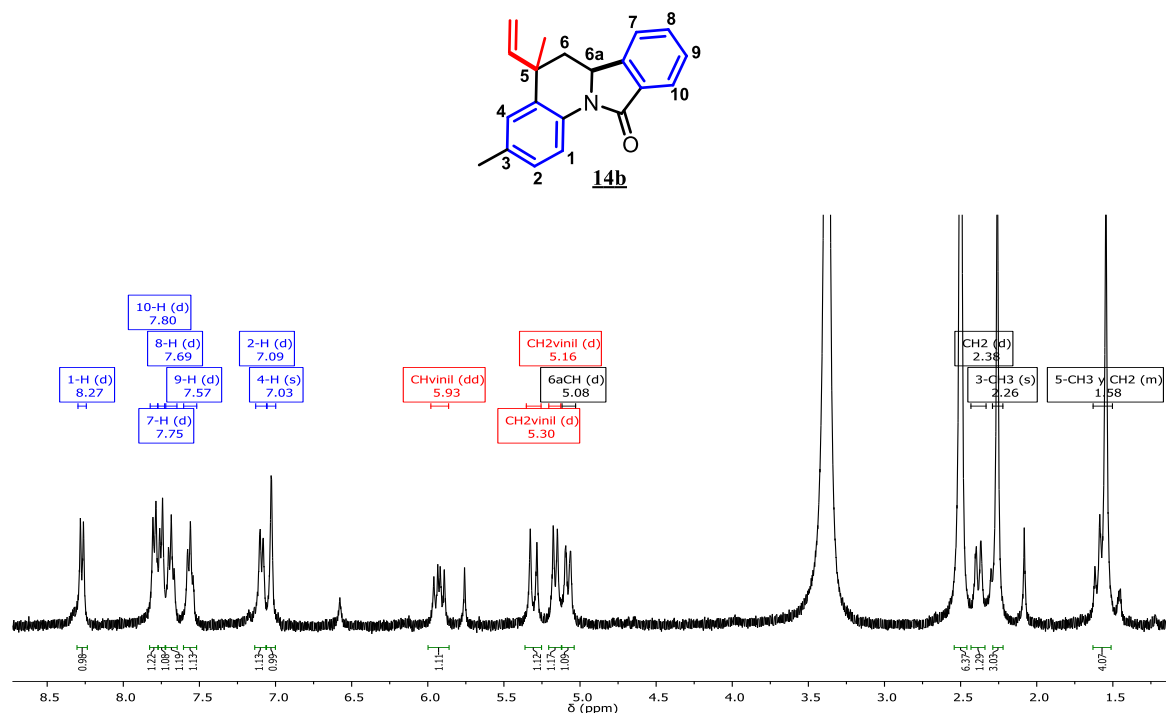


Figura 68. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) en DMSO de la 3-metil-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ona (**14b**).

Con la experiencia adquirida en la designación de cada hidrógeno presente en los compuestos **11**, fue posible esclarecer el conjunto de átomos presentes en la serie **14a-j**, así como su ubicación. En el espectro se pueden observar claramente las señales atribuidas a la región alifática donde el grupo metilo en la posición C-5 se encuentra solapado con el metileno uno de los hidrógenos del CH_2 en posición C-6, posiblemente en orientación ecuatorial (1.63 - 1.50 ppm, 5- CH_3 y CH_2). En este caso específico para la molécula **14b**, sustituida en el carbono tres por un grupo metilo, se observa un señal a 2.26 ppm que integra para tres núcleos. El otro protón metilénico de C-2 que está asociado con la siguiente señal a 2.38 ppm así como el

protón metínico en C-6a de la molécula fue observado a 5.08 ppm. A desplazamientos más altos, como efecto del desapantallamiento ejercido por la característica de la configuración Sp^2 del doble enlace del grupo vinil, se pueden observar sus protones, 5.16 ppm (d, $J = 10.9$ Hz, CH_{2vinil}), 5.30 ppm ($J = 17.3$ Hz, CH_{2vinil}) y 5.93 ppm (dd, $J = 17.3, 10.9$ Hz, CH_{vinil}).

Por último, a campos más bajos e indicados con color azul, se pueden identificar dos grupos de señales adjudicadas a los protones aromáticos. En el primer grupo se encuentran las señales de los protones 4-H (7.03 ppm), 2-H (7.09 ppm) y a mayor desplazamiento 1-H (8.27 ppm). El otro grupo de señales se expresa igual que para las moléculas **11a-s**, debido a que aparece una seguida de otra según la interacción con el grupo amida. Los protones 9-H (7.57 ppm) y 8-H (7.69 ppm) se caracterizan por su desdoblamiento, debido a la interacción con dos protones vecinales, apareciendo como una seudotriplete. Estas señales se mantienen como factor común, atribuido a la similitud de las constantes de acoplamiento por la interacción con los protones *orto*. El protón 7-H aparece como un doblete ancho, debido al acoplamiento en *orto* con 8-H, generando una constante $J = 7.4$ Hz. Por último, más desplazado, posiblemente por su cercanía con el grupo carbonilo, se encuentra como una dupleta el protón 10-H (7.80 ppm) con un valor de $J = 7.8$ Hz. Según estas características observadas en el espectro de 1H RMN para **14b**, se podría prever la formación del producto esperado. Para llegar a esta conclusión, se continuó con la búsqueda de información estructural del compuesto, analizando el espectro de ^{13}C y DEPT 135 para la molécula ejemplo (Figura 69).

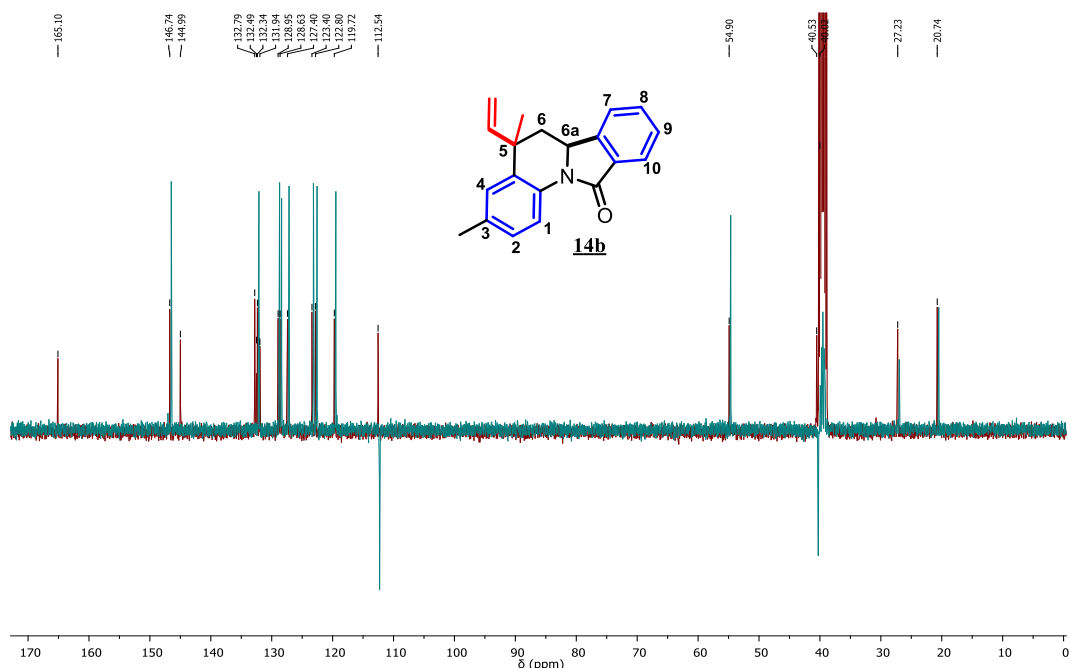


Figura 69. Superposición de los espectros de DEPT 135 y ^{13}C RMN 400 MHz de la 3-metil-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ona (**14b**).

Según el registro obtenido en la Figura 69, es posible identificar los carbonos pertenecientes a los grupos metilénicos en fase negativa. Posiblemente a 40.53 ppm esté indicando la aparición de la señal asociada al CH_2 vinil ya que para la otra señal a 112.54 ppm, la cual se encuentra más desplazada, ha de esperarse que sea una consecuencia del desapantallamiento generado por el grupo amídico.

Por otro lado, se logra observar una señal a campos bajos, 165.10 ppm, que puede ser atribuida a la inclusión del grupo carbonilo en la estructura de **14b**. Este carbono a su vez no aparece en el espectro DEPT 135 debido a su característica de carbono cuaternario. Con esta evidencia espectral es viable indicar la presencia de las regiones más particulares de toda la serie. De igual forma para confirmar la presencia de estas señales, se llevó a cabo el análisis por HSQC, dando claridad en cuanto a la asignación de cada uno de los carbonos presentes en el producto final (Figura 70).

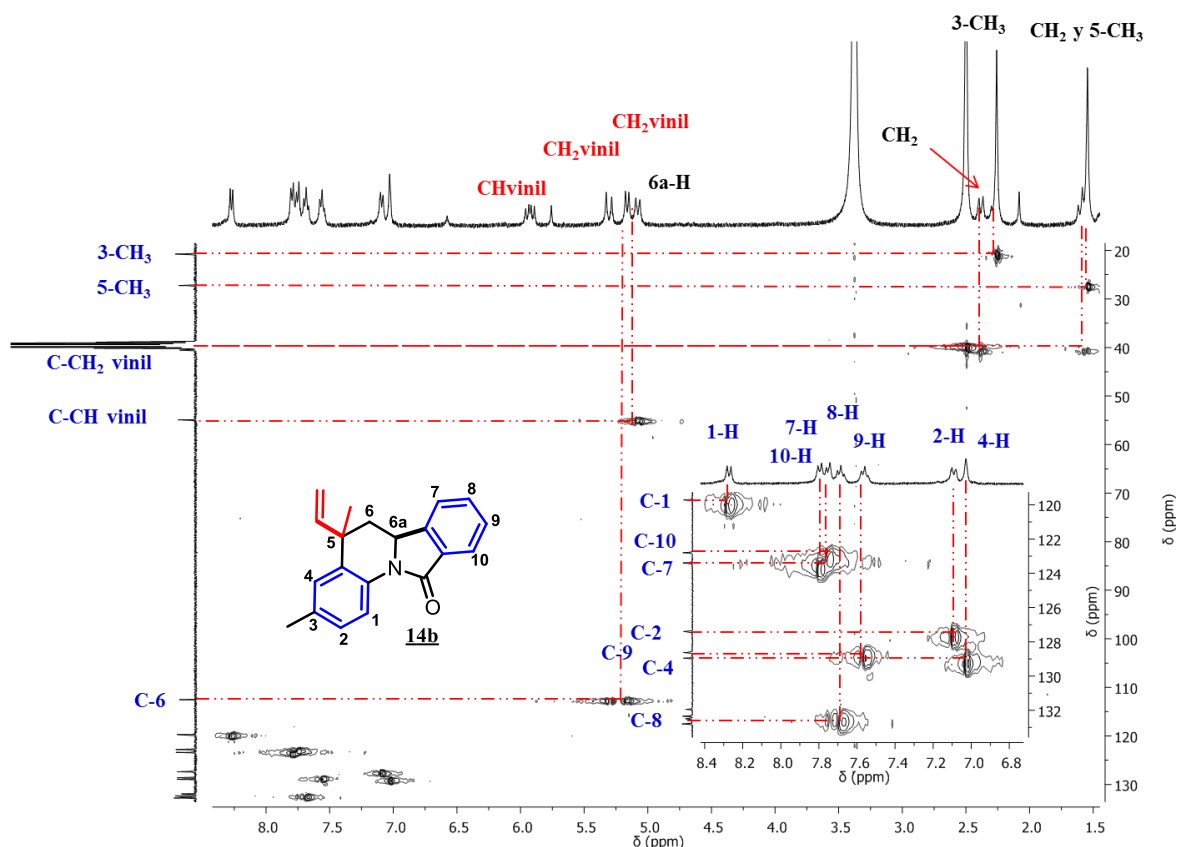


Figura 70. Espectro HSQC y su expansión de la región aromática con la respectiva asignación de la 3-metil-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ona (**14b**).

Como se observa en la Figura 70 fue posible relacionar cada uno de los hidrógenos de la estructura **14b** con el carbono al cual se encontraban enlazado directamente. Por tanto, algunas señales que se habían relacionado en el DEPT 135 y que correspondían a carbonos cuaternarios no presentaron ninguna relación con el espectro de protones.

Finalmente para confirmar lo dicho anteriormente para el espectro de ^1H tomado, se realizó el análisis del espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H , observando consistentemente la interacción entre los protones a dos y tres enlaces de distancia (Figura 71).

Según el espectro COSY, se muestra claramente el ambiente químico de cada uno de los protones asignados. El fragmento vinilo proveniente del isopreno tiene

asociadas tres diagonales demarcadas, que muestran la interacción entre los protones del CH₂ vinílico y el CH de este mismo grupo (-CH=CH₂).

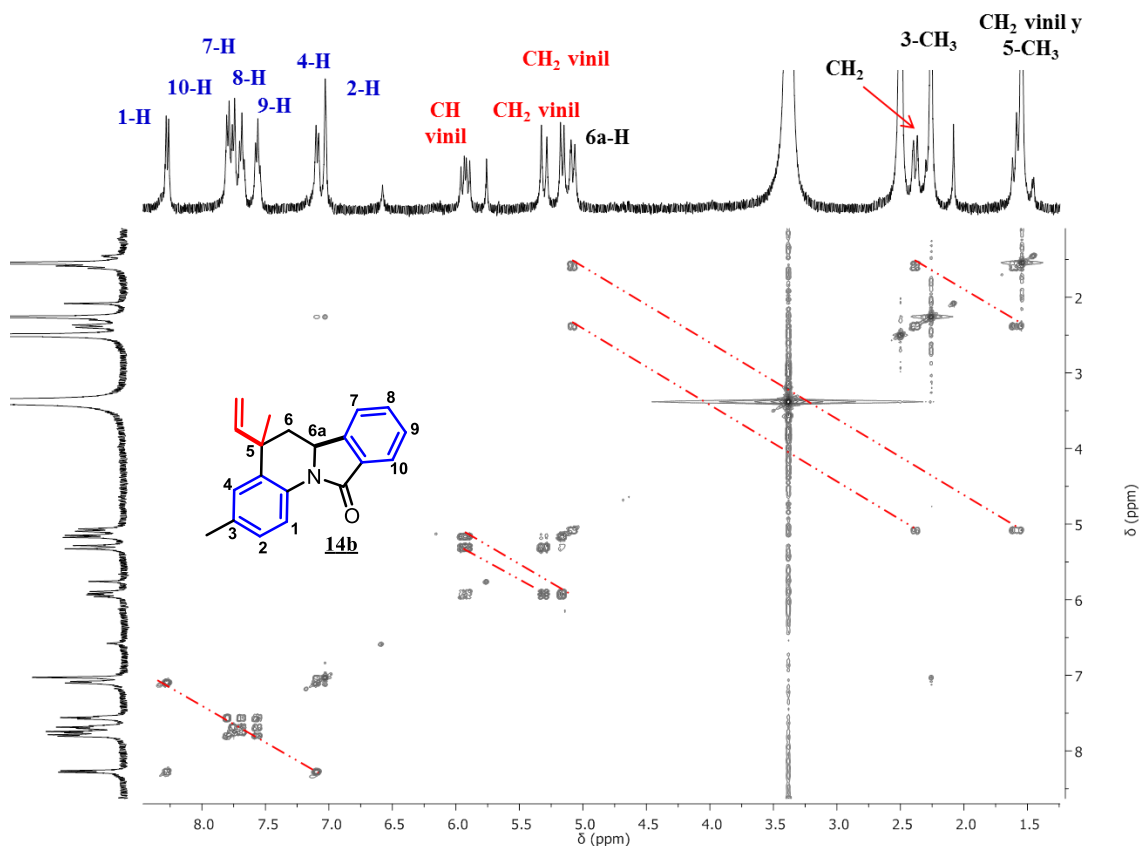
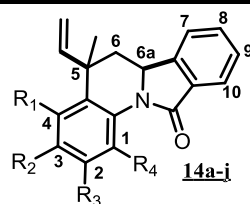


Figura 71. Espectro COSY con la respectiva asignación para la 3-metil-5-metil-5-vinil-6,6a-dihidroisindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (**14b**).

Una de las señales más relevantes en COSY se debe al acoplamiento del grupo metilo en la posición C-3, puesto que en este caso se puede observar la cercanía de los protones 2-H y 4-H con el mismo. Por otro lado, la interacción en el espacio fue también observada para los protones del grupo CH₂ del anillo saturado junto con el protón 6a-H.

El espectro COSY por tanto revela con certeza la posición de cada átomo de hidrógeno con respecto a sus átomos vecinales. Toda la información obtenida a través de la serie fue consistente y por tanto convenientemente registrada (Tabla 25).

Tabla 25. Desplazamiento químico (δ_H , ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN- 1H de las dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona **14a-1j**.



Comp.	Desplazamientos químicos (δ_H , ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento (J , Hz)													
	Protones del anillo aza-políciclo											Protones Vinílicos		
	1-H	2-H	3-H	4-H	6-Ha	6-Hb	6a-H	7-H	8-H	9-H	10-H	CH ₂	CH ₂	CH
14a	8.40, d, $J = 7.9$	7.15 – 7.09, m	7.31 – 7.26, m	7.24, d, $J = 7.8$	1.67 – 1.58, m	2.41, d, $J = 10.3$	5.12, d, $J = 10.3$	7.77, d, $J = 7.2$	7.70, t, $J = 7.5$	7.57, t, $J = 7.2$	7.82, d, $J = 7.4$	5.17, d, $J = 10.3$	5.31, d, $J = 17.5$	5.95, dd, $J = 17.5, 10.8$
14b	8.27, d, $J = 8.0$	7.09, d, $J = 8.1$	---	7.03, s	1.63 - 1.50, m	2.38, d, $J = 12.3$	5.08, d, $J = 12.2$	7.75, d, $J = 7.4$	7.69, d, $J = 7.4$	7.57, d, $J = 7.3$	7.80, d, $J = 7.8$	5.16, d, $J = 10.9$	5.30, d, $J = 17.3$	5.93, dd, $J = 17.0, 10.5$
14c	8.27, d, $J = 8.3$	7.09, d, $J = 8.3$	---	7.03, d, $J = 1.4$	1.62 – 1.50, m	2.38, dd, $J = 13.1, 2.5$	5.08, dd, $J = 12.7, 2.8$	7.75, d, $J = 7.5$	7.68, t, $J = 6.9$	7.56, br. t, $J = 7.4$	7.80, d, $J = 7.4$	5.16, dd, $J = 10.7, 0.8$	5.30, d, $J = 17.4$	5.92, dd, $J = 17.5, 10.6$
14d	8.32, br. s	6.91, br. s	---	6.74, s	1.56, m	2.44 – 2.29, m	5.12, m	7.89 – 7.48, m	7.89 – 7.48, m	7.89 – 7.48, m	7.89 – 7.48, m	5.12, m	5.33, br. s	6.04 – 5.86, m
14e	8.41, br. s	7.22 – 7.10, m	---	7.01, d, $J = 8.3$	5.18, d, $J = 10.1$	5.32, d, $J = 17.1$	5.10, d, $J = 12.5$	7.77, m	7.69, s	7.56, br. s	7.77, m	5.18, d, $J = 10.1$	5.32, d, $J = 17.1$	6.01 – 5.87, m
14f	8.43, d, $J = 8.8$	7.37, dd, $J = 8.8$	---	7.22, d, $J = 2.5$	1.63, dd, $J = 22.4, 9.5$	2.42, dd, $J = 13.1, 2.7$	5.13, dd, $J = 12.6, 2.6$	7.77, d, $J = 7.4$	7.71, ddd, $J = 7.6, 6.2, 1.1$	7.58, t, $J = 7.2$	7.82, d, $J = 7.5$	5.21, dd, $J = 10.6, 0.9$	5.35, dd, $J = 17.4, 1.0$	5.96, dd, $J = 17.3, 10.6$

<u>14g</u>	---	7.21, d, J = 8.1	7.75, t, J = 8.1	7.03, d, J = 8.1	1.70- 1.72, m	2.45, d, J = 12.1	4.10, d, J = 12.1	7.77, d, J = 7.0	7.71, ddd, J = 7.5, 6.0, 0.8	7.45, t, J = 7.5	7.92, d, J = 7.5	5.20, d, J = 10.5	5.38, d, J = 17.8	5.85, dd, J = 17.8, 10.5
<u>14h</u>	---	7.25, d, J = 8.0	7.79, t, J = 8.2	7.11, d, J = 8.0	1.60- 1.64, m	3.11, d, J = 11.4	5.12, d, J = 11.4	7.86, d, J = 7.1	7.69, t, J = 7.4	7.49, t, J = 7.6	8.12, d, J = 8.2	5.45, d, J = 10.6	5.50, d, J = 17.1	5.99, dd, J = 17.1, 10.6
<u>14i</u>	---	7.01, d, J = 9.1	6.88, d, J = 9.1	6.59, d, J = 7.9	1.27, t, J = 12.6	2.28, dd, J = 13.2, 2.6	4.92 – 4.85, m	7.69, d, J = 7.5	7.66 – 7.60, m	7.53, t, J = 7.0	7.76, d, J = 7.5	4.92 – 4.85, m	6.07, dd, J = 17.5, 10.6	6.07, dd, J = 17.5, 10.6
<u>14j</u>	7.94, s	---	---	6.72, s	5.13, d, J = 10.6	6.02 – 5.96, m	5.02, d, J = 11.0	7.73, d, J = 7.3	7.67, t, J = 7.1	7.54, t, J = 7.2	7.77, d, J = 7.3	5.26, d, J = 17.5	6.02 – 5.96, m	5.88, dd, J = 17.3, 10.5

Después de recopilada la mayoría de información espectroscópica para todos y cada uno de los compuestos de la serie **14a-j**, se realizó un análisis de la estereoquímica adquirida por los productos. Para la mayoría de estos se observó una preferencia hacia el producto y *trans* teniendo como evidencia las constantes de acoplamiento entre los protones 6a-H y CH₂ del anillo. La señal del protón 6a-H se expresa como una dupleta con constante de acoplamiento $J = 12.2$ Hz, característica de un acoplamiento *axial-axial*.

Debido a los efectos estéricos que puede ejercer en el grupo vinilo en la posición C-5, es probable que su orientación sea axial al plano de la molécula. Una de las herramientas teóricas a emplear para constatar la preferencia conformacional es la minimización energética obtenida por el programa Chemdraw (Figura 72).

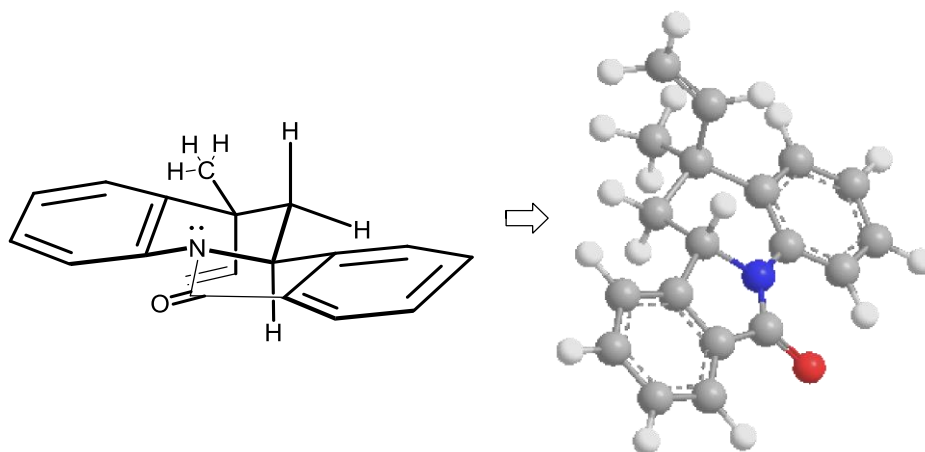


Figura 72. Posible conformación de las dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas **14a-j**.

En la Figura 72 se puede observar la orientación axial del protón 6a, al igual que para el grupo vinilo. Por tanto, es posible que el comportamiento estereoquímico y mecanístico de los aza-policiclos C-5 vinil sustituidos esté acorde con el obtenido anteriormente para las moléculas **11**.

Es así como se concluye la elucidación estructural de cada uno de los compuestos sintetizados en el capítulo tres, los cuales serán evaluados en ensayos biológicos.

4. Conclusiones

Se llevó a cabo la síntesis y completa caracterización de un nuevo aditivo catalítico, AMCell-SO₃H, resaltando la importancia de un pretratamiento mecanoquímico para certificar un mayor grado de sitios ácidos en el sólido ácido. Este material a base de un biopolímero, nunca antes reportado, se convierte en una alternativa eco-amigable en las reacciones promovidas por ácidos de Brønsted.

Empleando el aditivo catalítico diseñado en nuestro laboratorio, AMCell-SO₃H, se realizó la síntesis de una pequeña librería de 19 moléculas tipo 6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas C-5 aril-sustituidas (**11a-s**) con rendimientos entre 45-82 % y razones entre diasterómeros hasta del 99 %. En esta oportunidad se utilizaron diferentes dienófilos presentes en la naturaleza como alternativas renovables en síntesis orgánica y diversas anilinas.

A través de los análisis espectrales por RMN, realizados para toda la serie de las 6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas, se determinó la regio-estereoquímica de estos aza-policiclos. La preferencia hacia el isómero *axial-axial* (*trans*) obtenido es una evidencia de las bondades del método sintético desarrollado.

Por otro lado, queriendo comprobar la sitio, regio- y estéreoselectividad de la reacción de cicloadición [4+2], se llevó a cabo la síntesis de una nueva serie de 10 dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas C-5 metil, vinil sustituidas (**14a-j**), usando como dienófilo no convencional el isopreno.

5. Bibliografía

1. Floss, H. G. Biosynthesis of ergot alkaloids and related compounds. *Tetrahedron*, **1976**, 32, 873-912.
2. Ahmad, V. U.; Iqbal, S. Jamtinine, an alkaloid from *Cocculus hirsutus*. *Phytochemistry*, **1993**, 33, 735-736.
3. Rasheed, T.; Islam, M. N.; Ahmad, S. S.; Durrani, S. Hirsutine: A New Alkaloid from *Cocculus hirsutus*. *J. Nat. Prod.*, **1991**, 54, 582-584.
4. Ahmad, V. U.; Iqbal, S. Cohirsitinine, a New Isoquinoline Alkaloid from *Cocculus Hirsutus*. *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 237-240.
5. Qiu, S.; Liu, C.; Zhao, S.; Xia, Z.; Farnsworth, N.; Fong, H. H. (1R, 2S)-(-)-Mangochinine, a Naturally-Occurring Dibenzopyrrocoline Alkaloid from *Manglietia Chingii*. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4167-4170.
6. Horie, S.; Yano, S.; Aimi, N.; Sakai, S.; Watanabe, K. Effects of hirsutine, an antihypertensive indole alkaloid from *Uncaria rhynchophylla*, on intracellular calcium in rat thoracic aorta. *Life Sciences*, **1992**, 50, 491-498.
7. Takayama, H.; Iimura, Y.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Konno, K.; Inoue, H.; Fujiwara, M.; Mizuta, T.; Yokota, T.; Shigeta, S.; Tokuhisa, K.; Hanasaki, Y.; Katsuura, K. Discovery of anti-influenza A virus activity of a corynanthe-type indole alkaloid, hirsutine, in vitro and the structure-activity relationship of natural and synthetic analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 3145-3148.
8. Wu, L. X.; Gu, X. F.; Zhu, Y. C.; Zhu, Y. Z. Protective effects of novel single compound, Hirsutine on hypoxic neonatal rat cardiomyocytes. *Eur. J. Pharm.*, **2011**, 650, 290-297.
9. Badole, S.; Patel, N.; Bodhankar, S.; Jain, B.; Bhardwaj, S. Antihyperglycemic activity of aqueous extract of leaves of *Cocculus hirsutus* (L.) Diels in alloxan-induced diabetic mice. *Indian J. Pharmacol.*, **2006**, 38, 49-53.
10. Gill, C. D.; Greenhalgh, D. A.; Simpkins, N.G. Application of the chiral base desymmetrisation of imides to the synthesis of the alkaloid jamtine and the antidepressant paroxetine. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9213-9230.

11. Fedor I. Zubkov, F. I.; Ershova, J. D.; Orlova, A. A.; Zaytsev, V. P.; Nikitina, E. V.; Peregudov, A. S.; Gurbanov, A. V.; Borisov, R. S.; Khrustalev, V. N.; Maharramov, A. M.; Varlamov, A. V. A new approach to construction of isoindolo[2,1-a]isoquinoline alkaloids Nuevamine, Jamtine, and Hirsutine via IMDAF reaction. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3789-3803.
12. Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.; Lebrun, S. A new approach to isoindoloisoquinolinones. A simple synthesis of nuevamine. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6169-6176.
13. Wakchaure, P. B.; Easwar, S.; Puranik, V. G.; Argade, N. P. Facile air-oxidation of N-homopiperonyl-5,6-dimethoxyhomophthalimide: simple and efficient access to nuevamine. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 1786-1791.
14. Sui, Z.; Altom, J.; Nguyen, V. N.; Fernandez, J.; Bernstein, J. I.; Hiliard, J. J.; Barrett, J. F.; Podlogar, B. L.; Ohemeng, K. A. Synthesis and Inhibitory Activity of Novel Tri- and Tetracyclic Quinolines against Topoisomerases. *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 735-742.
15. Lübbers, T.; Angehrn, P.; Gmünder, A.; Herzig, S. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of new phenolic DNA gyrase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 4708-4714.
16. Ohta, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. Design and Synthesis of Lamellarin D Analogues Targeting Topoisomerase I. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 8143-8153.
17. Pigeon, P.; Othman, M.; Netchitaïlo, P.; Decroix, B. Acyliminium-olefin cyclization leading isoindolo[2,1-a]quinolone derivatives. *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, 36, 691-695.
18. Epszajn, J.; Józwiak, A.; Kołuda, P.; Sadokierska, I.; Wilkowska, I. Application of Organolithium and Related Reagents in Synthesis. Part 23: Synthetic Strategies Based on ortho-Aromatic Metallation. Synthesis of 4b-Arylisoindolo[2,1-a]quinoline derivatives. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4837-4844.
19. Boltukhina, E. V.; Zubkov, F. I.; Varlamov, A. V. Methods for the Construction of [1,2-a]Isoindolo-Condensed Benzazepines, Benzazocines, Quinolines,

- and Isoquinolines, Isoindoloquinolines, Isoindolo- Isoquinolines. *Chem. Heterocycl Comp.*, **2006**, 42, 971-1001.
20. Zubkov, F. I.; Boltukhina, E. V.; Turchin, K. F.; Borisova, R. S.; Varlamov, A. V. New synthetic approach to substituted isoindolo[2,1-a]quinoline carboxylic acids via intramolecular Diels–Alder reaction of 4-(N-furyl-2)-4-arylamino butenes-1 with maleic anhydride. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 4099-4113.
 21. Qian, L. F.; Zhou, Y. H.; Zhang, W. Stereoselective cycloaddition of N-acyliminium cations with α,β -unsaturated ketones and esters. *Chinese Chem. Lett.*, **2009**, 20, 805-808.
 22. Wei Zhang, W.; Zheng, A.; Liu, Z.; Yang, L.; Liu Z. A facile synthesis of isoindolo[2,1-a]quinolin-11-one via [4+2] reactions of N-acyliminium intermediates with olefines. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5691–5694.
 23. Khadem, S.; Udachin, K.; Enright, G.; Prakesch, M.; Arya, P. One-pot construction of isoindolo[2,1-a]quinoline system. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6661-6664.
 24. Serrano-Ruiz, J. C.; Braden, D. J.; West, R. M.; Dumesic, J. A. Conversion of cellulose to hydrocarbon fuels by progressive removal of oxygen. *App. Catal., B*. **2010**, 100, 184-189.
 25. Tezuka, Y.; Tsuchiya, Y. Determination of substituent distribution in cellulose acetate by means of a ^{13}C NMR study on its propanoated derivative. *Carbohydr. Res.*, **1995**, 273, 83-91.
 26. Yu, J.; Wu, Y.; Wang, S.; Ma, X. The preparation of cellulose nitrate derivatives and their adsorption properties for creatinine. *Carbohydr. Polym.*, **2007**, 70, 8-14.
 27. Zuqiang, H.; Yunfang, T.; Yanjuan, Z.; Xiaoping, L.; Huayu, H.; Yuben, Q.; Hongming, H. Direct production of cellulose laurate by mechanical activation-strengthened solid phase synthesis. *Bioresour. Technol.*, **2012**, 118, 624-627.

28. Meligy, M. G.; Rafie, Sh.; Abu-Zied, K. M. Preparation of dialdehyde cellulose hydrazone derivatives and evaluating their efficiency for sewage wastewater treatment. *Desalination*, **2005**, 173, 33-44.
29. Whistler, R. L.; Spencer, W. W. Preparation and properties of several polysaccharide sulfates. *Arch. Biochem. Biophys.*, **1961**, 95, 36-41.
30. Madhava, J. V.; Reddy, Y. T.; Reddy, P. N.; Reddy, M. N.; Kuarma, S.; Crooks, P. A.; Rajitha, B. Cellulose sulfuric acid: An efficient biodegradable and recyclable solid acid catalyst for the one-pot synthesis of aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes under solvent-free conditions. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2009**, 304, 85-87.
31. Shaabani, A.; Rezayan, A.; Behnam, M.; Heidary, M. C. R. Green chemistry approaches for the synthesis of quinoxaline derivatives: Comparison of ethanol and water in the presence of the reusable catalyst cellulose sulfuric acid. *Chimie.*, **2009**, 12, 1249-1252.
32. Safari, J.; Banitaba, S. H.; Khalili, S. D. Cellulose sulfuric acid catalyzed multicomponent reaction for efficient synthesis of 1,4-dihydropyridines via unsymmetrical Hantzsch reaction in aqueous media. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2011**, 335, 46-50.
33. Reddy, B. V.; Venkateswarlu, A.; Kumar, G. G. K. S.; Vinu, A. Cellulose-SO₃H as a recyclable catalyst for the synthesis of tetrahydropyrans via Prins cyclization. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 6511-6515.
34. Kumar, A.; Gupta, G.; Srivastava, S. Diversity Oriented Synthesis of Pyrrolidines via Natural Carbohydrate Solid Acid Catalyst. *J. Comb. Chem.*, **2010**, 12, 458-462.
35. Shaabani, A.; Rezayan, A.; Behnam, M.; Heidary, M. C. R. Green chemistry approaches for the synthesis of quinoxaline derivatives: Comparison of ethanol and water in the presence of the reusable catalyst cellulose sulfuric acid. *C. R. Chimie*, **2009**, 12, 1249-1252.

36. Kumar, A.; Srivastava, S.; Gupta, G. Supramolecular carbohydrate scaffold-catalyzed synthesis of tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 517-520.
37. Shaabani, A.; Rahmati, A.; Badri, Z. Sulfonated cellulose and starch: New biodegradable and renewable solid acid catalysts for efficient synthesis of quinolones. *Catal. Commun.*, **2008**, 9, 13-16.
38. Zhang, W.; Zhang, .; Liang, M. Lu, C. Mechanochemical preparation of surface-acetylated cellulose powder to enhance mechanical properties of cellulose-filler-reinforced NR vulcanizates. *Comp. Sci. Tech.*, **2008**, 68, 2479–2484.
39. Teeäär, R.; Serimaa, R.; Paakkari, T. Crystallinity of cellulose, as determined by CP/MAS NMR and XRD methods. *Polymer Bulletin*, **1987**, 17, 231-237.
40. Trost, B. M. The atom economy--a search for synthetic efficiency. *Science*, **1991**, 254, 1471-1477.
41. Jiang, X.; Wang, R. Recent Developments in Catalytic Asymmetric Inverse-Electron-Demand Diels–Alder Reaction. *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 5515-5546.
42. Shen, J.; Tan, C-H. Brønsted-acid and Brønsted-base catalyzed Diels–Alder reactions. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 3229-3236.
43. Zhang, F.; Qiu, W.; Yang, L.; Endo, T.; Hirotsu, T. Mechanochemical preparation and properties of a cellulose-polyethylene composite. *J. Mater. Chem.*, **2002**, 12, 24-26.
44. Zhang, W.; Zhang, X.; Liang, M.; Lu, C. Mechanochemical preparation of surface-acetylated cellulose powder to enhance mechanical properties of cellulose-filler-reinforced NR vulcanizates. *Compos. Sci. Technol.*, **2008**, 68, 2479-2484.
45. Shaterian, H. R.; Ghashang, M.; Feyzi, M. Silica sulfuric acid as an efficient catalyst for the preparation of 2*H*-indazolo[2,1-*b*]phthalazine-triones. *Appl. Cat. A.*, **2008**, 345, 128-133.

46. Robinson, J. M.; Barrett, S. R.; Nhoy, K.; Pandey, R. K.; Phillips, J.; Ramirez, O. M.; Rodriguez, R. I. Energy Dispersive X-ray Fluorescence Analysis of Sulfur in Biomass. *Energy Fuels*, **2009**, 23, 2235-2241.
47. Cabiac, A.; Guillon, E.; Chambon, F.; Pinel, C.; Rataboul, F.; Essayem, N. Cellulose reactivity and glycosidic bond cleavage in aqueous phase by catalytic and non catalytic transformations. *Appl. Catal. A.*, **2011**, 402, 1-10.
48. Shaabani, A.; Maleki, A.; Reza Soudi, M.; Mofakham, H. Xanthan sulfuric acid: A new and efficient bio-supported solid acid catalyst for the synthesis of α -amino nitriles by condensation of carbonyl compounds, amines, and trimethylsilylcyanide. *Catal. Comm.*, **2009**, 10, 945-949.
49. Zhao, H.; Kwak, J. H.; Zhang, Z. C.; Brown, H. M.; Arey, B. W.; Holladay, J. E. Studying cellulose fiber structure by SEM, XRD, NMR and acid hydrolysis. *Carbohydrate Polym.*, **2007**, 68, 235-241.
50. Wichert, B.; Schuster, S.; Hofmann, M.; Dobenecker, B.; Kienzle, E. Influence of different cellulose types on feces quality of dogs. *J. Nutr.*, **2002**, 132, 1728S-729S.
51. Petersson, L.; Oksman, K. Biopolymer based nanocomposites: Comparing layered silicates and microcrystalline cellulose as nanoreinforcement. *Comp. Sci. Techn.*, **2006**, 66, 2187-2196.
52. Kaneko, K. Determination of pore size and pore size distribution: 1. Adsorbents and catalysts. *J. Membr. Sci.*, **1994**, 96, 59-89.
53. Hsing-Janlgi, U.; Ericn. C.; Browne, A.; Sewy, E. Orientation specific Diels-Alder addition of isoprene to an activated 4,4-dimethylcyclohexenone. An improved route to himachalenes. *Can. J. Chem.*, **1988**, 66, 2345-2347.
54. Sarotti, A.; Suárez, A.; Spanevello, R. DFT calculations induced a regiochemical outcome revision of the Diels-Alder reaction between levoglucosenone and isoprene. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 3116-3119.
55. Shing, T. K. M.; Lo, H. Y.; Makt, T. C. W. Diels-Alder Reaction of R-(-)-Carvone with Isoprene. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 4643-4648.

56. Dintzner, M. R.; Little, A. J.; Pacilli, M.; Pileggi, D. J.; Osner, Z. R.; Lyons, T. W. Montmorillonite clay-catalyzed hetero-Diels–Alder reaction of 2,3-dimethyl-1,3-butadiene with benzaldehydes. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 1577–1579.
57. Gregoire, P. J.; Mellor, J. M.; Merriman, G. D. Reaction of Imines of Aminoanthraquinones with Formaldehyde and Alkenes. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 6133-6144.
58. Katritzky, A.; Gordeev, M. F. Lithium Tetrafluoroborate-Assisted Reactions of N-(α -Aminoalkyl)benzotriazoles with Olefins and 1,3-Dienes. New Syntheses of 1,2,5,6-Tetrahydropyridinium Salts, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines, and Some Related Heterocyclic Systems. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4049-4053.

Capítulo IV

Bioprospección de nuevos derivados tetrahydroquinolínicos como agentes antioxidantes y anticancerígenos

A lo largo de la revisión bibliográfica hecha para los análogos alcaloidales de las 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas y quinolinas se ha resaltado la importancia de estas moléculas como potenciales agentes terapéuticos en enfermedades como tuberculosis (Ref. 7, Capítulo 2), Chagas, leishmania (Ref. 51, Capítulo 1), infecciones por hongos (Ref. 16, Fundamentos), bacterias (Ref. 4, Capítulo 2), entre otras.

Dos de las patologías de interés en las investigaciones del LQOBio están relacionadas con desórdenes celulares como el estrés oxidativo, causado por las especies reactivas de oxígeno (ERO) y el cáncer.

Por tanto, en este capítulo se discuten los resultados de las moléculas sintetizadas como agentes secuestradores de radicales libres, empleando el método del ABTS. De igual forma, la actividad biológica *in vitro* de algunos híbridos (tetrahydro)quinolin-CA-4 y 6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-onas contra diferentes líneas celulares de cáncer fue evaluada, empleando el ensayo colorimétrico del MTT.

1. Actividad secuestradora del radical ABTS^{•+} de un panel de las nuevas 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 3a-t

1.1. Antecedentes

1.1.1. Especies reactivas de oxígeno, efectos oxidativos y terapias

El estrés oxidativo asociado al envejecimiento acelerado y al desarrollo de enfermedades que afectan a la población mundial, se convierte día a día en un reto para los investigadores. El desarrollo continuo de investigaciones en torno al estrés oxidativo, debido a sus efectos en el organismo, trae consigo la búsqueda de nuevos agentes que puedan prevenir dicha actividad metabólica.

La acción oxidativa en los organismos se genera gracias a que se rompe un equilibrio entre los agentes conocidos como prooxidantes y los antioxidantes (AO). Un aumento de los agentes prooxidantes, generalmente conocidos como especies

reactivas de oxígeno (ERO), conlleva a desórdenes y deterioro celular. Estas especies son producidas por la célula, más específicamente por la mitocondria debido al metabolismo aerobio (Figura 73).

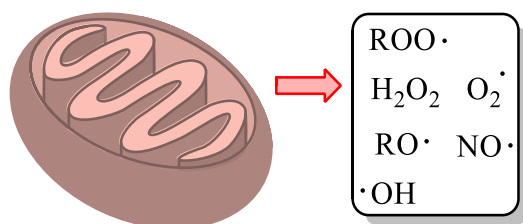


Figura 73. ERO generadas en la mitocondria posterior a la respiración.

Estas especies reactivas de oxígeno, al no estar estabilizadas por agentes antioxidantes, afectan las biomoléculas. Afecciones a metabolitos primarios como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, pueden causar daños fisiológicos generando enfermedades causales de gran parte de la mortandad en el mundo. La generación de las EROs se debe a diversos factores como el ambiente oxidativo,¹ el exceso de ejercicio, el humo del cigarrillo y desórdenes alimenticios que no incluyen alimentos que puedan incrementar el nivel de agentes AO en el organismo.

De igual forma las sustancias que se ven opacadas por las ERO en el estrés oxidativo, los antioxidantes, juegan un papel importante al evitar el deterioro tisular y la aparición de enfermedades debido a los prooxidantes. La forma de acción principalmente se debe a la estabilización, la cual se puede dar de las siguientes formas:

- Capturando especies reactivas de oxígeno usando enzimas o por reacción química directa.
- Impidiendo o retardando las EROs.
- Reparando el daño del sustrato.
- Destruyendo moléculas que han sufrido daño y reparándolas por unas sanas.

Existen AO de tipo sintético como el butilhidroxianisol (BHA, **78**), butilhidroxitolueno (BHT, **80**), *ter*-butilhidroquinona (**79**) y los galatos. Otros antioxidantes de tipo natural, hacen referencia básicamente a los carotenos y vitaminas E (**76**) y C (**77**). Éstos pueden ser encontrados en frutas como la guayaba, la naranja, el mango entre otras y hortalizas como la zanahoria.

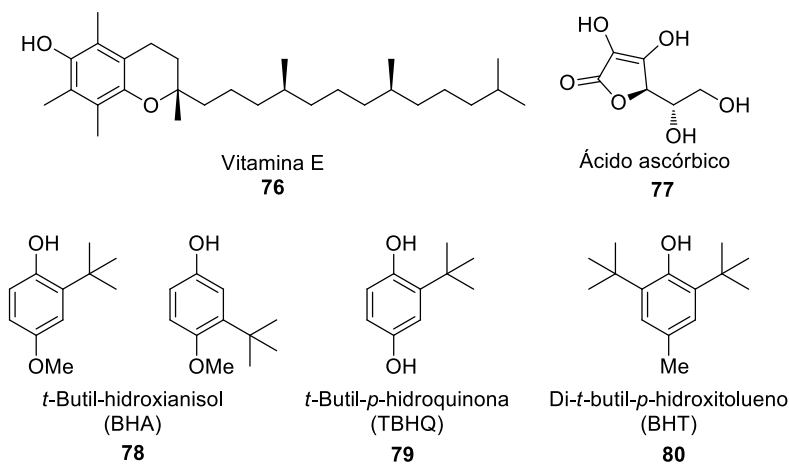


Figura 74. Agentes AO naturales y sintéticos.

Debido a la importancia del problema de las ERO, la constante búsqueda ha permitido el desarrollo de una amplia variedad de métodos para evaluar la capacidad antioxidante de compuestos, tanto naturales como sintéticos. Algunos de estos métodos se basan en la formación de una especie cromógena en su forma de catión-radical y posterior acción del secuestrador de esta especie, el potencial agente AO.

Entre los métodos más conocidos están los ensayos de decoloración de los radicales 1,1-difenil-2-picril-hidrácilo (DPPH)² y el ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico) (ABTS).³ Otras metodologías basadas en la detección de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), poder antioxidante reduciendo iones férricos (FRAP) y capacidad de absorción del oxígeno radical (ORAC), han sido utilizadas.⁴ Algunas alternativas tanto naturales como sintéticas se han propuesto para reemplazar los compuestos utilizados actualmente como antioxidantes, debido a sus efectos adversos en los organismos. Por tanto, diversos estudios reportados en la literatura reciente han demostrado el potencial de

heterociclos análogos de la etoxiquina. Identificando patrones de actividad según los grupos funcionales en el anillo base heterocíclico y aplicando los métodos clásicos en la determinación de la actividad antiradicalaria.

1.1.2. Antecedentes de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas y quinolinas como agentes antioxidantes

Estudios remotos han demostrado al poder de inhibición de las especies reactivas de oxígeno por medio de las THQs y las Qs. Uno de los reportes más dicientes es el uso de un compuesto descubiertos en los años 50, conocido como 1,2-dihidro-6-etoxi-2,2,4-trimetilquinolina (etoxiquina, **81**). Este compuesto es fue empleado inicialmente como pesticida y aprobado por la FDA como antioxidante en alimentos como paprika, polvos picantes y comida para animales.⁵

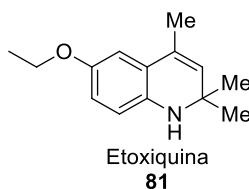


Figura 75. Estructura de la etoxiquina.

A pesar de sus bondades como agente antioxidante, se han entablado algunas investigaciones en torno a su toxicidad. Donde se resalta su acción como agente neurotóxico.⁶ Por tanto, se han diseñado gran variedad de derivados análogos de la etoxiquina en búsqueda de alternativas no tóxicas.

Otros compuestos con características de alcaloides han sido diseñados y empleados como aditivos antioxidantes, tal es el caso algunos derivados tetrahidroquinolínicos polisustituídos, empleados como antioxidantes en lubricantes (**82-84**)⁷ (Figura 76).

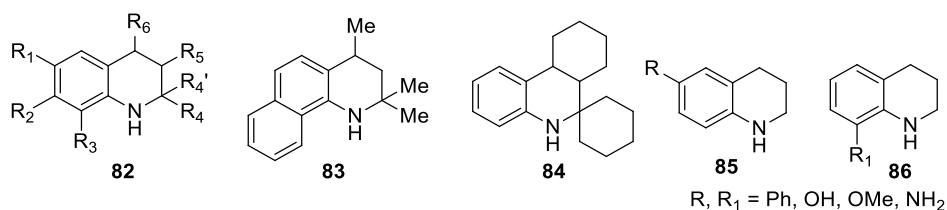


Figura 76. Tetrahydroquinolinas empleadas como aditivos antioxidantes en lubricantes y análisis del efecto de los sustituyentes.

Algunos estudios adicionales han llevado a demostrar la influencia de diferentes grupos funcionales en el esqueleto carbonado de la THQ. De los diferentes sustituyentes cabe resaltar la importancia que tiene, la presencia de grupos electro-donadores por efecto mesomérico como el OH, NH₂ y el MeO. Estos mostraron actividad antioxidante por el método de absorción de oxígeno por el método de la tetralina (**85** y **86**).⁸

Las características AO de los compuestos THQs los hicieron igualmente atractivos ante patologías asociadas al estrés oxidativo. Una serie de THQs con estructuras similares a la etoxiquina, fue evaluada como agentes antioxidantes protectores del estrés oxidativo central. En este estudio se demostró igualmente que el incremento de la capacidad electro-donadora de los grupos sustituyentes aumenta la actividad neuroprotectora de los análogos del etoxiquina.⁹

El aporte realizado por el LQOBio en el desarrollo de nuevos potenciales agentes AO sintéticos ha dejado como resultado dos series de THQs con características captadoras de ERO. Una de estas series fue desarrollada en base al esqueleto de la etoxiquina (Figura 77), encontrando valores de TEAC superiores (1.73) a los descritos para los AO sintéticos comerciales como el BHT (1.29) y el BHA (1.02).¹⁰ Otra pequeña librería de compuestos tetrahydroquinolínicos 2,4-disustituidos fue sintetizada por Kouznetsov y col., empleando la reacción de Povarov e incluyendo el fragmento estiril en el C-2. El método empleado para evaluar la actividad captadora de radicales libres fue el ensayo colorimétrico del ABTS, empleando como valor de referencia el Trolox®. El compuesto **89** mostró el mejor valor de TEAC (2.00), superando igualmente los valores obtenidos por este método para los fenoles comerciales.¹¹

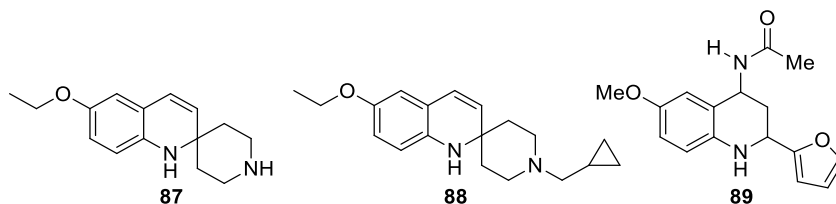


Figura 77. Derivados tetrahidroquinolínicos con actividad secuestradora de especies reactivas de oxígeno.

Debido al interés de nuestro laboratorio en el desarrollo de moléculas pequeñas con acción biológica, el alcance de esta investigación se extendió a la aplicación de las 2-metil-THQs como una opción viable en el desarrollo de nuevos agentes con potencial actividad antioxidante.

1.2. Parte experimental

1.2.1. Ensayo de decoloración del catión-radical ABTS^{•+}

El estudio de la potencial actividad AO de los derivados THQs, análogos de la etoxiquina, fue realizada empleando la el procedimiento descrito por Re y colaboradores.¹² Esta metodología fue modificada en función de optimizar costos y tiempo. Para la preparación del catión-radical ABTS^{•+}, se utilizaron 3.34 mg de peroxodisulfato de potasio (K₂S₂O₈), 19.60 mg de ABTS y la mezcla se aforó a 5 mL con agua grado HPLC. La solución se dejó reaccionar durante 16 h a bajas temperaturas (< 15 °C) y en ausencia de Luz.

Una alícuota de la solución de ABTS^{•+} se diluyó en EtOH absoluto hasta obtener un valor de absorbancia de 0.700 a 734 nm. Posteriormente se realizó la lectura del blanco. La lectura de la potencial capacidad para atrapar radicales libres de los derivados THQ 3a-t, fue realizada en placas de 96 pozos. Esto fue realizado en un lector de microplacas VersaMax 2000 (Figura 78).

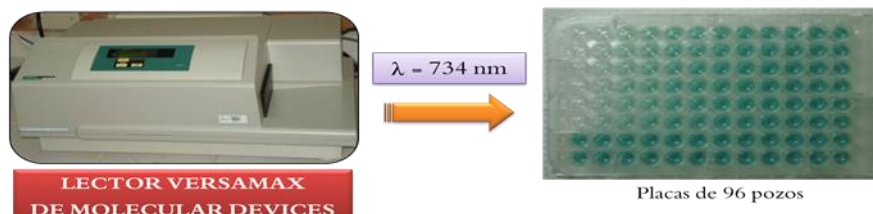


Figura 78. Lector UV-Vis VersaMax 2000.

Para las sustancias evaluadas se prepararon soluciones patrones de 1×10^{-3} M, las cuales se diluyeron hasta que, después de introducir alícuotas de 10 μ L de estas soluciones a las nuevas soluciones de ABTS^{•+} (200 μ L), se produjeran inhibiciones entre el 20 y 80 % de la absorbancia del blanco. El porcentaje de inhibición medido a los 6.0 min se graficó como una función de la concentración evaluada. La respuesta-concentración se calculó con base en la ecuación 1. Todos los ensayos se realizaron por cuatro réplicas y para el cálculo del TAA (actividad antioxidante total) se utilizó la relación entre las concentraciones inhibitorias al 50 % (IC₅₀) de Trolox[®] y las sustancias evaluadas.

$$\text{Inhibición de } A_{734} (\%) = (1 - A_f / A_o) \times 100$$

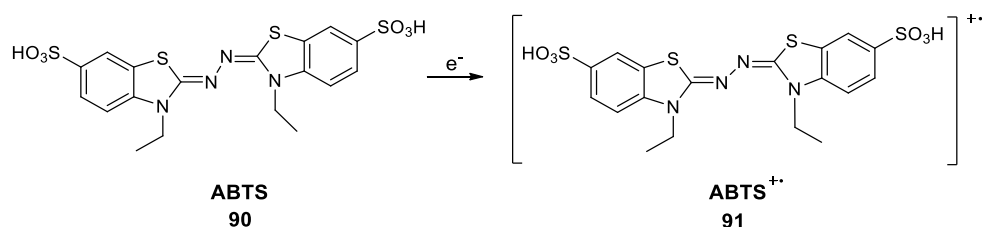
Ecuación 1. Fórmula para calcular el porcentaje de inhibición.

Donde A_o es la absorbancia del catión-radical sin inhibir y A_f es la absorbancia medida a los 6 min después de la adición del antioxidante. Todos los ensayos se realizaron por triplicado y se utilizaron Trolox[®] (como sustancia de referencia) y como sustancias “control”, α -tocoferol (vitamina E), BHT y BHA. Se determinó la actividad antioxidante total TAA (mmol de Trolox[®]/kg sustancia evaluada).

1.3. Resultados y discusión

De la diversidad de metodologías empleadas para la determinación de la actividad captadora de radicales libres, en nuestro laboratorio se desarrolló la metodología de decoloración del ABTS^{•+}. Es así como los fundamentos establecidos por Re y col.,¹²

se basan en la especie cromógena ácido 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico) (ABTS). La molécula de ABTS **90** es activada a través reacciones enzimáticas con mioglobina o peroxidasa. Por otro lado, también se puede remover el electrón por reacciones químicas, así como en este caso donde el $K_2S_2O_8$ actúa como oxidante para generar el $ABTS^{+•}$ **91** (Esquema 59).



Esquema 59. Obtención del catión-radical $ABTS^{+•}$.

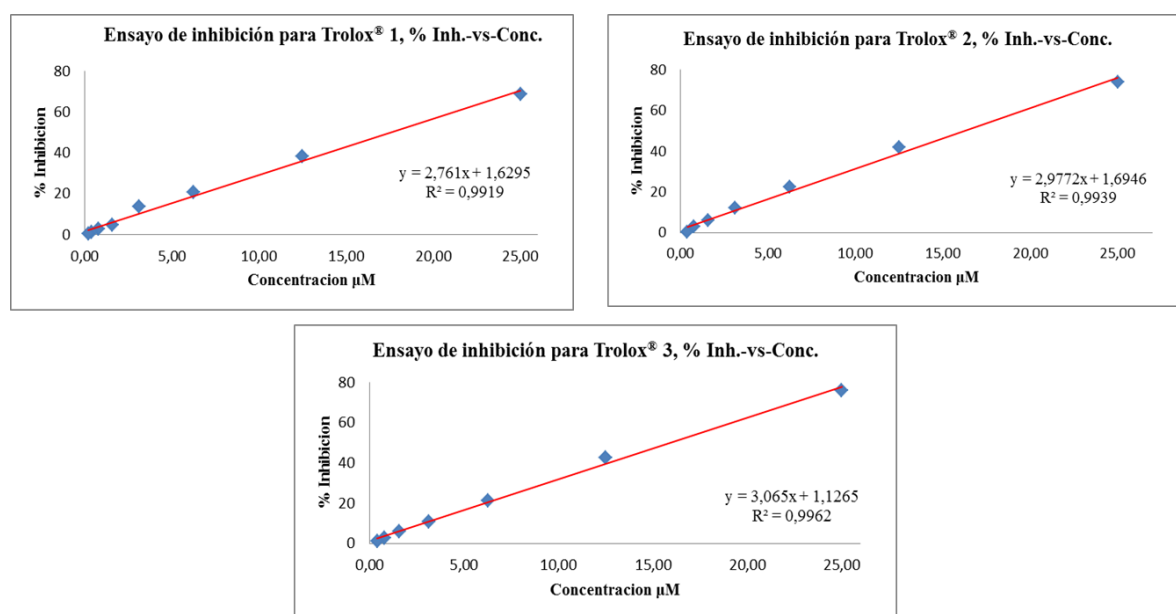


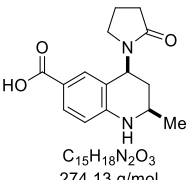
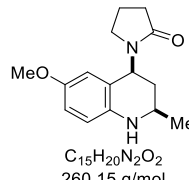
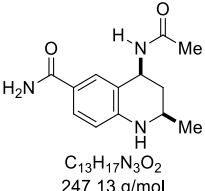
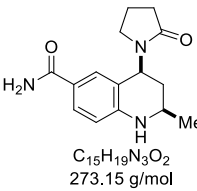
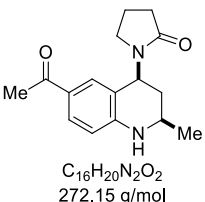
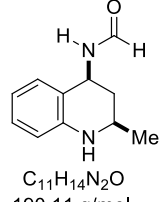
Figura 79. Curvas de inhibición para el Trolox®.

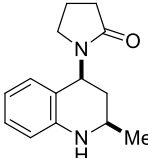
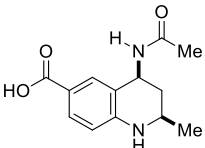
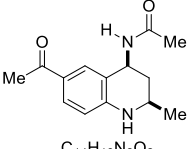
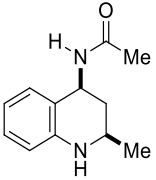
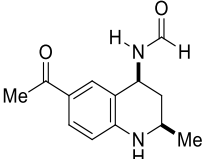
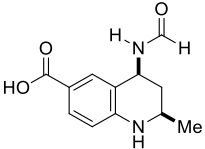
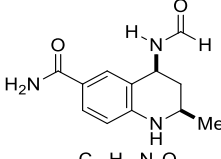
En este estudio preliminar sobre la búsqueda de moléculas con capacidad para estabilizar el catión-radical, se analizaron los derivados 2-metil-THQs. Los compuestos de referencia empleados fueron fenoles sintéticos, BHT y BHA. De igual forma, se empleó el tocoferol, un análogo vitamina E, como compuesto de referencia. Las mediciones de absorbancia se realizaron a 734 nm. Inicialmente se

llevó a cabo el análisis de la concentración inhibitoria del Trolox®, obteniendo los valores óptimos de inhibición (Figura 79). Estos datos de inhibición se realizaron por triplicado.

De esta forma se analizó el comportamiento lineal entre la concentración del agente con actividad antiradicalaria y su porcentaje de inhibición. Como se puede observar las correlaciones obtenidas a través de la linealización muestran valores de inhibición aceptables para el cálculo de la concentración inhibitoria cincuenta (media), $IC_{50} = 16.40 \mu M$ para el Trolox. Este valor fue correlacionado con la literatura¹³ y de igual modo, se encontraron las inhibiciones de los compuestos analizados y se llevó a cabo el cálculo de TEAC para los compuestos evaluados (Tabla 26).

Tabla 26. Valores de TEAC para las 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas evaluadas.

THQ	Estructura	IC_{50} ($\mu mol/L \pm DS$)*	TEAC	THQ	Estructura	IC_{50} ($\mu mol/L \pm DS$)	TEAC
<u>3r</u>		> 200	-	<u>3o</u>		12.88 ± 0.16	1.27
<u>3k</u>		> 100	-	<u>3q</u>		> 200	-
<u>3p</u>		> 200	-	<u>3a</u>		11.57 ± 0.32	1.41

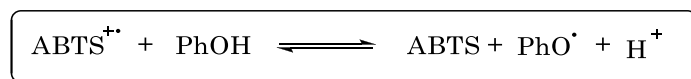
<u>3n</u>		19.08 ± 0.03	0.85	<u>3l</u>		> 200	-
	$C_{11}H_{14}N_2O$ 230.11 g/mol				$C_{13}H_{16}N_2O_3$ 248.12 g/mol		
<u>3i</u>		> 200	-	<u>3g</u>		> 200	-
	$C_{14}H_{18}N_2O_2$ 246.14 g/mol				$C_{12}H_{16}N_2O$ 204.13 g/mol		
<u>3d</u>		> 200	-	<u>3f</u>		> 200	-
	$C_{13}H_{16}N_2O_2$ 232.12 g/mol				$C_{12}H_{14}N_2O_3$ 234.10 g/mol		
<u>3e</u>		> 200	-		Trolox	16.40 ± 0.24	1
	$C_{12}H_{15}N_3O_2$ 233.12 g/mol						
	BHA	19.21 ± 0.31	0.85		Tocoferol	23.47 ± 1.17	0,69
	BHT	12.71 ± 0.26	1.29				

* Valores obtenidos por triplicado

Según los valores encontrados para los compuestos evaluados, los mejores resultados de TEAC, incluso superando los compuestos de referencia fueron para las moléculas **3a** (1.41), **3n** (0.85) y **3o** (1.27). Estos compuestos tienen una característica en común y es su tamaño molecular, siendo moléculas pequeñas (P.M. menor a 500 g/mol), lo cual les permite acceder fácilmente al radical y estabilizarlo. Por tanto, compuestos con grupos funcionales de menor tamaño deberían presentar menor impedimento estérico para interactuar con la ERO. Sin embargo, en todos los casos, para las ERO presente en la mitocondria cualquier compuesto sería un buen prospecto AO.

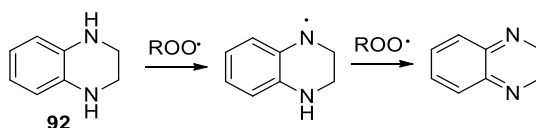
Así como se había mencionado anteriormente, grupos donadores de electrones, tienden a incrementar la capacidad secuestradora de radicales.

Desde el inicio de los estudios realizados para compuestos con acción AO, se establecieron algunos mecanismos que explican la estabilización de la especie radical. Según la revisión bibliográfica, la estequiometría de la reacción entre los derivados fenólicos y el $\text{ABTS}^{+\bullet}$ es 1:1. De este modo, se obtiene una estabilización de la especie cromógena por medio de los compuestos fenólicos. La capacidad AO está directamente relacionada con la donación del protón ácido de los fenoles hacia el catión-radical¹⁴ (Esquema 60). Este mecanismo es denominado estabilización vía átomo de hidrógeno (HAT).



Esquema 60. Reacción de estabilización del $\text{ABTS}^{+\bullet}$, vía compuestos fenólicos.

Otros mecanismos de estabilización del radical se pueden dar vía una SETR dependiente del solvente o medio de reacción. Sin embargo, debido a la estructura de las aminas cíclicas utilizadas en nuestra investigación, se ha propuesto la formación de ciertas estructuras intermediarias de la reacción de estabilización. Por un lado, está la generalización realizada para las 1,2,3,4-quinoxalinas (**92**), donde el átomo de hidrógeno puede ser donado desde el nitrógeno heterocíclico, estabilizando dos radicales peróxido ($\text{ROO}^\bullet$) (Esquema 61).



Esquema 61. Estabilización de peróxidos vía HAT de quinoxalinas.

De otro modo también se han establecido algunos ejemplos estructurales de la etoxiquina, los cuales han sido aislados como productos de oxidación, igualmente debido a la potencial transferencia de un protón de la amina cíclica¹⁵ (Figura 80).

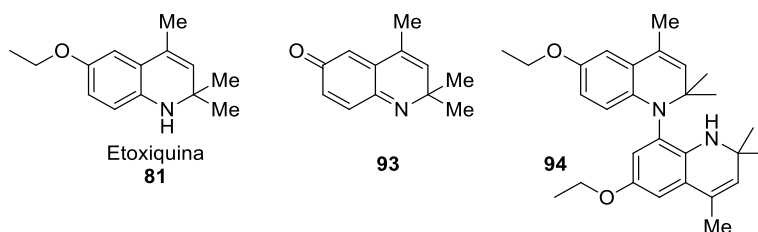
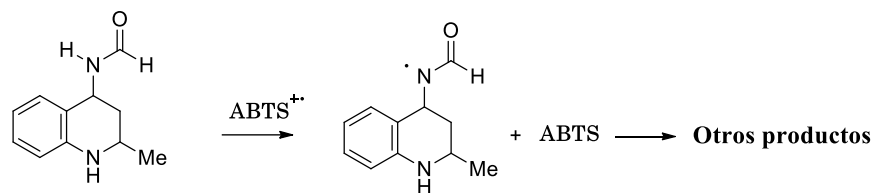


Figura 80. La etoxiquina y sus productos de oxidación.

Esta formación de los productos de oxidación también fue sustentada de acuerdo con el estudio realizado por Valgimigli, ya que la estabilización de las ERO se puede llevar a cabo a través de la producción de una amina radical y posterior formación de quinonas o dímeros de la etoxiquina¹⁶ (Figura 80).

Siendo consistentes con los reportes encontrados sobre las diferentes aminas cíclicas y los mecanismo de estabilización de las ERO, estas vías de reacción a través de formación de radicales podrían extrapolarse a nuestra serie de THQs evaluadas en el ensayo del ABTS⁺. Por tanto, para el compuesto más activo, **3a**, se podría explicar la formación de una especie radicalaria hacia la estabilización de la molécula cromógena formada (Esquema 62).



Esquema 62. Posible vía de estabilización del radical ABTS⁺ con **3a**.

Estos resultados pueden servir como un cribado preliminar para hallar nuevos agentes que puedan actuar como antioxidantes. En principio, los valores de TEAC obtenidos a través del método desarrollado en el LQOBio, están acorde con los fundamentos teóricos sobre la relación estructura actividad para las aminas cíclicas.

A pesar de todos los registros sobre la metodología del TEAC o ensayo ABTS, para tener una idea más precisa de la acción AO de las THQ evaluadas, es necesario hacer ensayos complementarios, usando otros métodos para observar resultados consistentes o discrepantes sobre cada una de las estructuras y su bioactividad. Este método puede ser tomado como un análisis cualitativo preliminar del potencial AO.

2. Actividad citotóxica de un panel de muestras de las series 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-quinolina (5a-r), 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-(2'-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (8a-i) y 6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5H)-ona (11a-s y 14a-i)

2.1. Antecedentes

2.1.1. El cáncer, situación actual en el mundo y Colombia

El cáncer es el nombre dado a las enfermedades en las cuales ocurre una división celular anormal descontrolada y son capaces de invadir otros tejidos. Las células cancerígenas se pueden propagar por medio de la sangre o el sistema linfático en todo el cuerpo.¹⁷ Existen alrededor de más de 100 tipos de cáncer nombrados según el tejido o la célula donde este se genera.

Después de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer es la patología a la cual se le atribuyen el mayor número defunciones, 8.2 millones de personas alrededor del mundo.¹⁷ Según el reporte realizado por la organización mundial de la salud (OMS), los dos tipos de cáncer que presentan mayores cifras de mortalidad son generados en los pulmones (hombres, **a**) y en pecho (mujeres, **b**) (Figura 81).

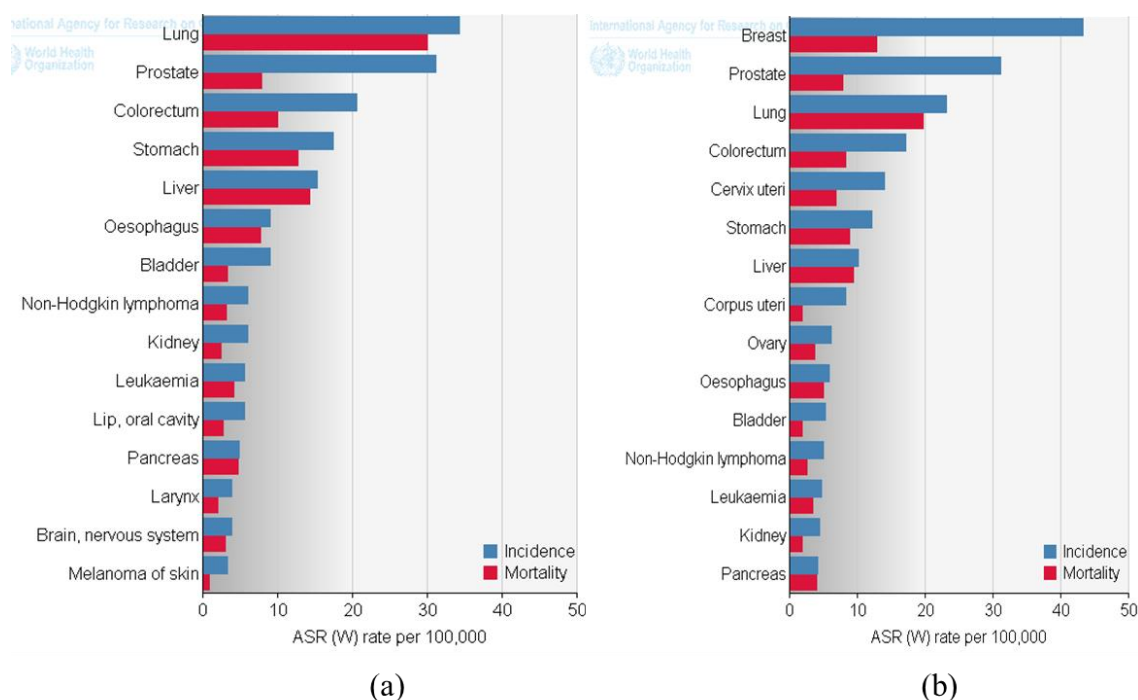


Figura 81. Reporte estimado de incidencia (azul) y mortalidad (rojo) para los tipos de cáncer más comunes en hombres (a) y mujeres (b) a nivel mundial en el año 2012.¹⁸

El panorama epidemiológico de cáncer para las Américas no es muy diferente con relación a perfil mundial. Para este caso puntual se reportó un porcentaje de mortalidad del 22.1 % en cáncer de pulmón, 12.6 % para próstata, 8.4 % de colon, entre otros, para hombres.¹⁸

En el caso de nuestro país, los reportes de mortalidad por año por cada 100.000 personas están cifrados en alrededor de 95 personas de ambos sexos, con mayor número de muertes por cáncer estómago.¹⁹

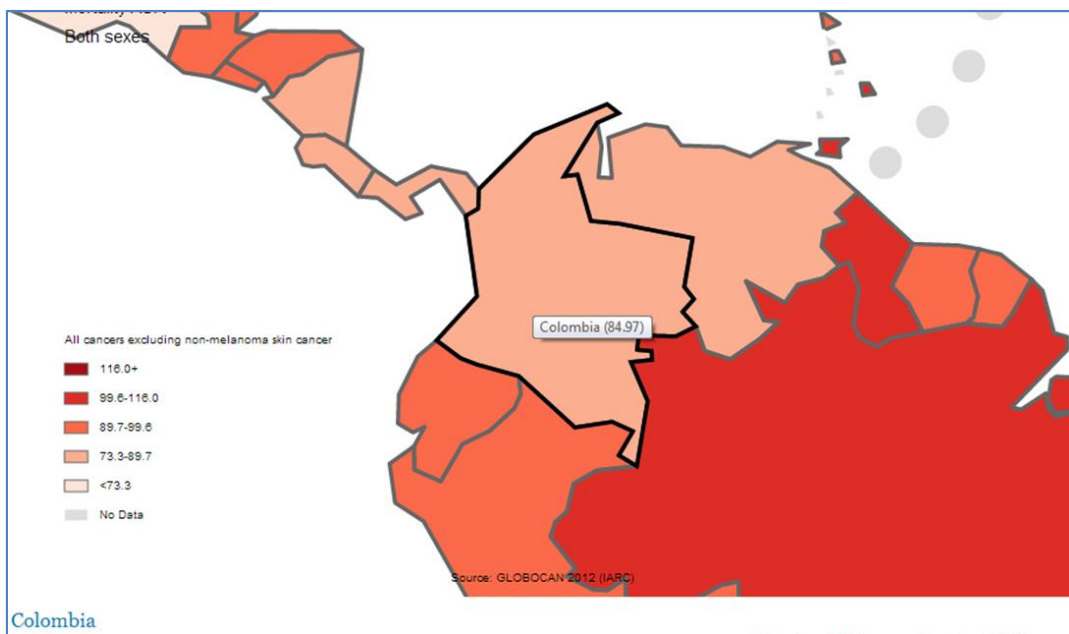


Figura 82. Mapa del reporte de mortalidad por cáncer en Colombia.

El mecanismo de generación del cáncer está fundamentado en el daño al ADN, lo que conlleva a mutaciones en genes o en regiones reguladoras que codifican para proteínas que controlan la división celular. Con el conocimiento de las bases moleculares involucradas en el desorden celular, se han planteado diferentes tratamientos terapéuticos.

2.1.2. Medicamentos en la terapia contra el cáncer, generalidades y perspectivas

En los tratamientos contra el cáncer se han descubierto una gran variedad de moléculas con exquisita variedad y complejidad estructural. La actividad, estructura y modo de acción de cada agente quimioterapéutico puede servir como criterio de clasificación. De los medicamentos anticancerígenos asociados a algunos mecanismos sobresalientes se encuentran los agentes citostáticos, los cuales intervienen en las vías de señalización celular, los inhibidores de topoisomerasas (venenos del huso) y los agentes intercalantes o alquilantes del ADN.²⁰

Teniendo presente el conjunto de fármacos que componen cada uno de estos grupos, dos de los mecanismos de interés en nuestra investigación comprenden los inhibidores de topoisomerasas (TOPO) y los inhibidores de tubulina. Por tanto, algunos modelos moleculares claves con estas dos clases de actividad son la CA-4 (tubulina), la colchicina (tubulina), la camptotecina (TOPO I), el etopósido (VP-16) (Topo II), la doxorubicina (Topo II) (Figura 83).^{21,22}

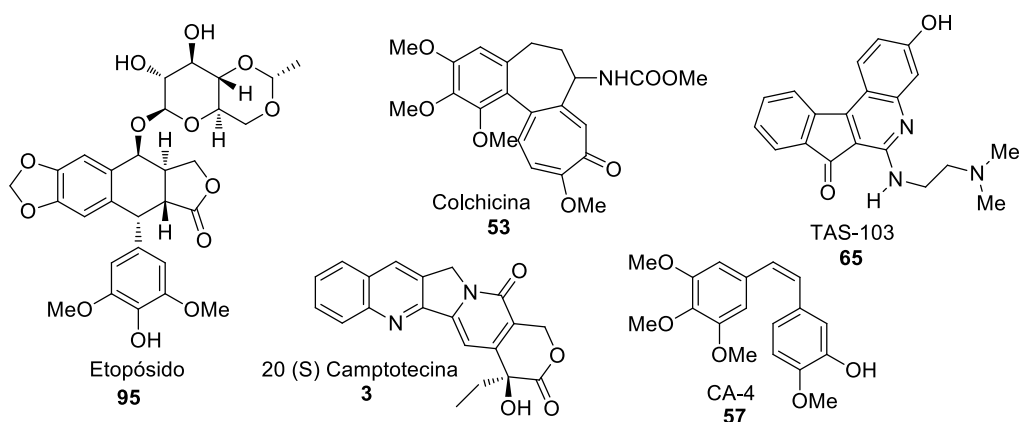


Figura 83. Inhibidores de tubulina y TOPO I y II.

Teniendo en mente el diseño racional y como se había mencionado anteriormente, estas moléculas han sido de interés en el desarrollo de nuestras librerías. Por tanto, fue necesario adoptar ciertas características estructurales como los tres metoxilos aromáticos, regiones policíclicas heteronucleares y heteroátomos de N y O en la serie de compuestos sintetizados en esta investigación.

Adicional a la importancia que recae en los compuestos empleados en clínica actualmente (Figura 82), otros sistemas sintéticos como las THQs **43** y **44** (Figura 21), y las isoindoloquinolonas **62** y **63** (Figura 50), demuestran el potencial biológico de las nuevas quimiotecas sintetizadas. En este sentido, se llevó a cabo la evaluación de la citotoxicidad de un panel de muestras de los compuestos sintetizados en los capítulos 3 y 4.

2.2. Parte experimental*

Para el estudio de la capacidad citotóxica de las 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-quinolina (**5a-r**), 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-(2'-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-THQ (**8a-i**) y 6,6a-dihidroisoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*h*)-ona (**11a-s** y **14a-j**) se empleó el ensayo colorimétrico del MTT (bromuro de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazolio) descrito por Mosmann.²³

2.2.1. Protocolo del ensayo MTT

2.2.1.1. Líneas celulares y medios

Las células PC3 (carcinoma de próstata) y las HeLa (carcinoma cervix) fueron crecidas en medio RPMI 1640 (Invitrogen), suplementado con 10 % de suero fetal bovino (SFB), 1 % de L-glutamina, 1 % de estreptomicina y 100 unidades/mL de penicilina (Sigma Aldrich). Las células MCF-7 (carcinoma de mama, gen HER2/c-erb-2 no sobre-expresado), SKBR-3 (cáncer de mama, HER2/c-erb-2 gen sobre-expresado) y el cultivo primario de los fibroblastos de dermis humana normal, usados como células control, fueron crecidas en medio DMEN (Invitrogen). Las células se incubaron a 37 °C, con atmósfera de 5 % de CO₂ y 95 % de aire hasta la fase constante del crecimiento exponencial. Posteriormente el medio fue retirado, se lavó la monocapa con PBS y se adicionó tripsina manteniéndolas en incubación por 2-3 min para desprender las células y colectarlas en medio, centrifugadas, resuspendidas en medio de cultivo fresco y dispuestas en placas de 96 pozos estériles.

2.2.1.2. Viabilidad celular por el método del MTT

Las células fueron distribuidas en las placas de Elisa, disponiendo 5000 células por pozo en 50 µL de medio. Después de incubar durante 24 h, se adicionaron las

isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas en concentraciones de 10, 30 y 50 µg/mL en medio para ocho réplicas de cada concentración. Se incubaron las placas por durante 72 h en un incubador humidificado. Al finalizar la incubación, se descartó el medio y se adicionó el MTT (0,5 mg/mL en PBS) a cada pozo y se incubó durante 3 h. Por último, se descartó el MTT y se adicionó DMSO para disolver los cristales de formazan. Las placas fueron leídas a en un lector de Elisa a 570 nm. El IC₅₀ fue calculado y definido como la concentración de compuesto requerida para inducir el 50 % de la reducción de la absorbancia, comparada con las células control, células no tratadas. En todos los casos los compuestos fueron disueltos en DMSO y no excede el 1 % de DMSO en el medio final. Este no ejerce ningún efecto citotóxico sobre las células y no causa ninguna interferencia con la detección colorimétrica. El compuesto empleado como control positivo fue la adriamicina (Adr).

2.2.1.3. Análisis estadístico

Todos los experimentos fueron realizados para ocho réplicas y expresados con ± SD, los valores de IC₅₀ fueron determinados a través de una regresión no lineal de experimentos individuales, usando el programa Graph Pad Prism (Intuitive Software for Science, San Diego, CA,USA). Los resultados obtenidos fueron tabulados y expresados en µg/mL.

2.3. Resultados y discusión

2.3.1. Herramientas quimio-informáticas en la síntesis *in silico*

Día a día más moléculas orgánicas son obtenidas con fines farmacéuticos y de la misma forma gran variedad de ensayos son diseñados, buscando una molécula líder en aplicaciones médicas. Sin embargo, el éxito en la obtención de estos *hits* en el descubrimiento de nuevos fármacos durante el proceso de desarrollo de medicamentos es muy bajo. Por tanto, algunas herramientas quimio-informáticas

han sido diseñadas para el desarrollo de la llamada síntesis *in silico*, indicando el camino apropiado para el diseño racional de fármacos. Uno de los conceptos más útiles en el pre-cribado para la identificación de nuevos *hits* en las librerías de compuestos sintéticos, es conocido como la biodisponibilidad oral usando el concepto de las reglas de Lipinski.²⁴ Para nuestro estudio, se realizó el análisis de la biodisponibilidad oral de las moléculas sintetizadas, con el análisis de la regla de los cinco, utilizando el software libre Molinspiration²⁵ (Tabla 27).

Tabla 27. Reglas de Lipinski para la serie **11** y **14**.

Comp	Formula Molecular	Propiedades moleculares						
		LogP	TPSA	P.M., g ^{mol} ⁻¹	nNO	nOHNH	nRB	Viol.
11a	C ₂₄ H ₂₁ NO ₃	4.307	49.771	371.44	4	1	2	0
11e	C ₂₄ H ₂₀ FNO ₃	4.446	49.771	389.43	4	1	2	0
11f	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₅	4.241	95.595	416.43	7	1	3	0
11g	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	4.013	73.563	396.45	5	1	2	0
11h	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₅	4.217	95.595	416.43	7	1	3	0
11i	C ₂₄ H ₂₀ FNO ₃	4.422	49.771	389.43	4	1	2	0
11j	C ₂₅ H ₂₁ NO ₅	4.173	68.239	415.44	6	1	2	0
11l	C ₂₄ H ₂₁ NO ₂	5.024	29.543	355.44	3	0	2	1
11m	C ₂₅ H ₂₃ NO ₂	5.449	29.543	369.46	3	0	2	1
11n	C ₂₆ H ₂₅ NO ₂	5.916	29.543	383.49	3	0	3	1
11o	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	4.959	75.367	400.43	6	0	3	0
11p	C ₂₅ H ₂₁ NO ₄	4.890	48.011	399.45	5	0	2	0
11q	C ₂₈ H ₂₃ NO ₂	6.183	29.543	405.50	3	0	2	1
14a	C ₁₉ H ₁₇ NO	4.167	20.309	275.35	2	0	1	0
14b	C ₂₀ H ₁₉ NO	4.592	20.309	289.38	2	0	1	0
14d	C ₂₀ H ₁₉ NO ₂	4.200	29.543	305.38	3	0	2	0
14e	C ₁₉ H ₁₆ FNO	4.307	20.309	293.34	2	0	1	0
14f	C ₁₉ H ₁₆ ClNO	4.821	20.309	309.80	2	0	1	0
14g	C ₂₄ H ₁₆ FNO	4.283	20.309	293.34	2	0	1	0
14i	C ₂₁ H ₂₁ NO ₃	4.185	38.777	335.40	4	0	3	0
14j	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃	4.034	38.777	319.36	4	0	1	0
Adr.	C ₂₇ H ₂₉ NO ₁₁	0.567	206.08	543.52	12	7	5	3

De esta forma se calcularon las principales propiedades moleculares, incluyendo el número de hidrógenos donadores (nNHOH), número de aceptores de hidrógeno (nNO), número de enlaces rotatables (nRB) y la masa molar (P.M.). En la mayoría de

los casos, para las series evaluadas no se encontraron violaciones a las exigencias de la regla de los 5. Solo en cuatro casos específicos donde un valor de Log P > 5 (5.024-6.183) fue obtenido. De acuerdo con los cálculos realizados, todos los compuestos sintetizados son potencialmente disponibles vía oral. Para los otros criterios nNHOH (0-4) < 5, nNO (2-9) < 10 y P.M. (328-435) < 500 g mol⁻¹.

Algunas variaciones de las reglas de Lipinski aparecieron con la intención de reducir costos en las investigaciones hacia el descubrimiento de nuevos fármacos. El área de superficie topológica polar (TPSA, siglas en inglés), es otro parámetro reconocido donde se evalúa la capacidad del compuesto activo para atravesar la membrana.²⁶ Los valores de TPSA menores a 142 Å² están definidos para compuestos con buena permeabilidad a la membrana. Los valores menores de 60 Å² son aceptados para aquellos compuestos que tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Los TPSA obtenidos para las series evaluadas muestran números (20.309 – 95.595 Å²) sobre la medición de este parámetro farmacocinético.²⁷

Continuando con el estudio teórico para evaluar la biodisponibilidad en base a descriptores moleculares, se exploraron otras propiedades relacionadas con el riesgo potencial del compuesto hacia el organismo. Este riesgo es asociado a los fragmentos incluidos en los compuestos sintetizados y fue valorado empleando la plataforma Osiris.²⁸ La información adquirida nos proporcionó una idea de la relación efecto-estructura, acorde a su acción mutagénica (Mut), tumorigénica (Tum), irritante (Irr) y reproductiva effective (Rep. Eff.) (Tabla 28).

Tabla 28. Riesgo de toxicidad, similitud al fármaco (Drug-likeness) y puntaje de fármaco (Drug-score) de las series **11** y **14**.

Comp.	Riesgo potencial ^a				Drug-likeness	Drug-Score
	Mut.	Tum.	Irr.	Rep. Eff.		
11a					0.13	0.47
11e					-1.73	0.33
11f					-6.85	0.27
11g					-4.28	0.27

<u>11h</u>					-7.05	0.22
<u>11i</u>					-1.34	0.34
<u>11j</u>					-0.33	0.36
<u>11l</u>					0.01	0.43
<u>11m</u>					-1.51	0.30
<u>11n</u>					-0.44	0.32
<u>11o</u>					-6.92	0.26
<u>11p</u>					-0.47	0.33
<u>11q</u>					-2.47	0.15
<u>14a</u>					-4.77	0.28
<u>14b</u>					-3.35	0.26
<u>14d</u>					-4.97	0.28
<u>14e</u>					-6.62	0.26
<u>14f</u>					-4.79	0.23
<u>14g</u>					-6.25	0.26
<u>14i</u>					-6.68	0.27
<u>14j</u>					-5.32	0.24
<u>Adr.</u>					7.19	0.55

^a  , Válido para un fármaco;  , riesgo medio;  , efectos indeseados

Según los resultados observados en la Tabla 27, ninguno de los fragmentos estructurales introducidos en el producto final proporcionan propiedades altamente tóxicas. El riesgo moderado fue observado en varios de los compuestos de la serie con el fragmento vinil en la posición C-5, aportando características de sustancia irritante. Por otro lado, para los derivados con el grupo arilo en C-5, al introducir un grupo nitro en la posición C-1 genera características mutagénicas según el software usado.

En cuanto a las características farmacológicas de similitud al fármaco y el puntaje de fármaco, los compuestos que presentaron los mejores valores fueron **11a** (0.13 y 0.47) y **11l** (0.01 y 0.43). Estos valores obtenidos permiten intuir que ninguno de los grupos funcionales ejerce un efecto positivo sobre la potencial actividad del producto. De igual forma, al analizar las diferencias estructurales acerca de la sustitución en C-5, se puede inferir sobre la necesidad de mantener el anillo aromático en esta región. Por tanto, para los compuestos C-5 vinil sustituidos se obtuvieron menores valores en estos dos parámetros. Sin embargo a pesar de la

importante información otorgada a través de estos análisis, es necesario llevar a cabo estudios complementarios, *in vivo* e *in vitro* para llegar a conclusiones sobre la obtención de nuevos *lead* o compuestos cabeza de serie.

Finalmente se realizaron los ensayos de citotoxicidad para estas dos series, analizando la selectividad y efectos tóxicos en células normales.

2.3.2. Viabilidad celular por el ensayo del MTT

La evaluación del efecto citotóxico sobre líneas celulares PC3, HeLa, MCF-7 y SKBR-3 de las nuevas 5-(4-hidroxi-3-metoxi)-isoindolo[2,1-*a*]quinolin-11(5*H*)-onas, 5-(4-metoxi)-isoindolo[2,1-*a*]quinolin-11(5*H*)-onas y las 5-metil-5-vinil--isoindolo[2,1-*a*]quinolin-11(5*H*)-onas obtenidas a través de la reacción imino Diels-Alder, se llevó a cabo durante una estancia doctoral realizada durante 26 días en el Laboratorio de Cultivo de Tejidos y Biología de Tumores, Instituto de Biología Experimental, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela.

Como primer paso en la búsqueda de nuestros agentes citotóxicos, vía el ensayo colorimétrico del MTT, se observaron las características morfológicas de las células cancerígenas y normales sobre las cuales se iba a evaluar el efecto de inhibición.

Por tanto, se registraron las imágenes de las líneas celulares normales, fibroblastos (**a**) y las líneas celulares cancerígenas de cérvix HeLa (**b**), de mama SKBR3 (**c**) y MCF-7 (**d**), y de próstata PC3 (**e**). Estas imágenes fueron obtenidas a través de un microscopio con aumento de 10X (Figura 84).

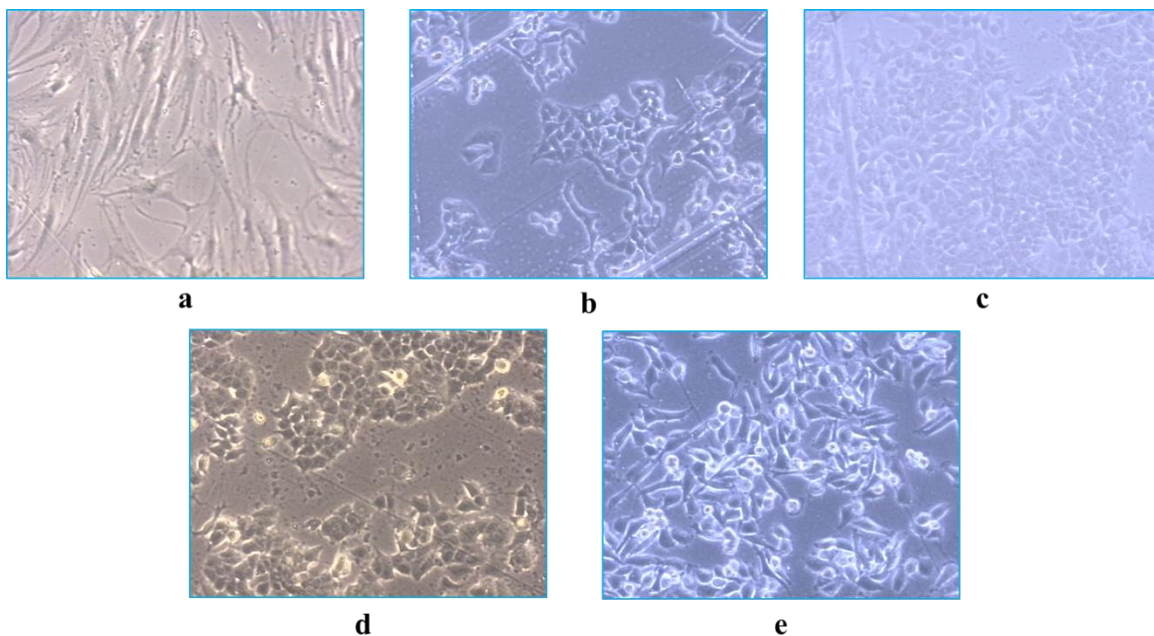
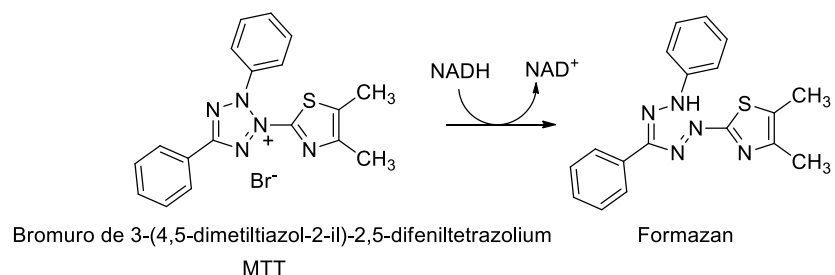


Figura 84. Micrografías con aumento de 10X para fibroblastos (a) y las líneas celulares cancerígenas de cérvix HeLa (b), de mama SKBR3 (c) y MCF-7 (d), y de próstata PC3 (e).

Las imágenes obtenidas mostraron los fenotipos celulares comunes de estas líneas cancerígenas. En el caso de la HeLa (b), se observa su forma estrellada característica en su desarrollo final.²⁹ En el caso de las PC3 (e), según los reportes de la literatura, carecen de citoplasma y se expresan en forma alargada.³⁰

En el caso particular de las líneas celulares de cáncer de seno han realizado comparaciones entre las observaciones normales (2D) y tridimensionales. Para el caso de las MCF-7 (d) se definieron formaciones en *masa*, lo cual se ajusta a lo observado para los registros realizados en nuestro bioensayo. Por otro lado, las SKBR3 (c), crecen en forma de *racimo de uvas*, obteniendo agrupaciones de núcleos más desorganizados y pobre adhesión célula-célula.³¹

Posteriormente se llevó a cabo el ensayo de viabilidad celular, empleando el método del MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium). El fundamento del método se basa en la actividad de la célula para reducir el MTT, a través de coenzimas reductoras o actividad enzimática de la mitocondria, para convertirlo en un compuesto de coloración purpura conocido como formazan (Esquema 63).



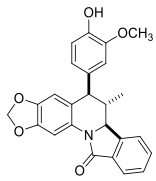
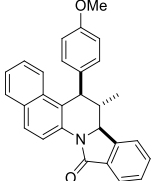
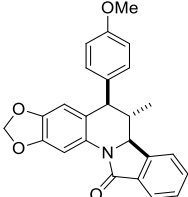
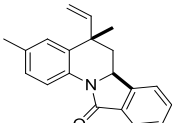
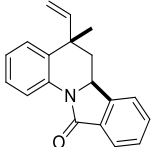
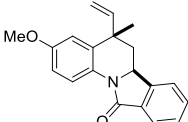
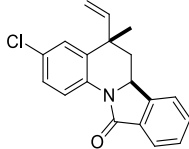
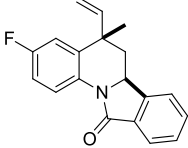
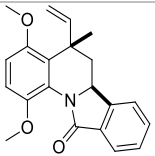
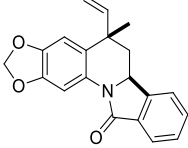
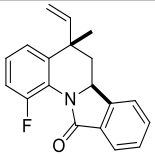
Esquema 63. Reducción del MTT hacia formazan vía actividad NADH.

En este sentido, esta actividad es solo observada en presencia de células funcionales. Por tanto, cuando la célula es inhibida por un agente con actividad citotóxica, esta no produce formazan y así es posible determinar en función de la absorbancia 570 nm, la actividad celular. La absorbancia es finalmente proporcional al número de células vivas.

Al realizar la lectura de la absorbancia según el comportamiento de cada uno de los compuestos, se obtuvo un porcentaje de inhibición y finalmente el valor de IC₅₀, para las cuatro líneas celulares de cáncer y las células normales de dermis (Tabla 29).

Tabla 29. Efecto de las isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas, **11** y **14**, contra un panel de cuatro líneas celulares cancerígenas y cultivos primarios de fibroblastos de dermis humana.

Com .	Estructura	Líneas Celulares, Citotoxicidad, IC ₅₀ (μg/mL)					Com .	Estructura	Líneas Celulares, Citotoxicidad, IC ₅₀ (μg/mL)				
		MCF-7	SKBR3	PC3	HeLa	Fibro.			MCF-7	SKBR3	PC3	HeLa	Fibro.
11a		15.47 ± 1.02	28.48 ± 1.02	7.98 ± 1.05	9.52 ± 1.02	s.a.	11l		0.315 ± 1.03	5.1 ± 1.03	0.076 ± 1.00	0.028 ± 1.18	s.a.
11e		s.a.	35.92 ± 1.04	13.96 ± 1.03	s.a.	s.a.	11m		s.a.	38.99 ± 1.02	s.a.	s.a.	s.a.
11f		s.a.	s.a.	s.a.	s.a.	s.a.	11n		s.a.	s.a.	s.a.	s.a.	s.a.
11g		s.a.	s.a.	67.92 ± 1.23	s.a.	s.a.	11o		s.a.	s.a.	s.a.	s.a.	s.a.
11h		s.a.	s.a.	27.39 ± 1.25	s.a.	s.a.	11i		s.a.	s.a.	42.37 ± 1.09	s.a.	s.a.

11j		46.69 ± 1.09	s.a.	19.72 ± 1.00	9.62 ± 1.02	s.a.	11g		s.a.	s.a.	s.a.	s.a.	s.a.
11p		s.a.	s.a.	45.7 ± 1.44	s.a.	s.a.							
14b		s.a.	s.a.	s.a.	s.a.	s.a.	14a		s.a.	s.a.	s.a.	s.a.	s.a.
14d		s.a.	s.a.	s.a.	95.94 ± 1.25	s.a.	14f		s.a.	s.a.	s.a.	s.a.	s.a.
14e		s.a.	s.a.	s.a.	32.43 ± 1.05	s.a.	14i		s.a.	32.36 ± 1.05	21.67 ± 1.00	s.a.	s.a.
14j		s.a.	117.76 ± 1.01	20.27 ± 1.06	s.a.	s.a.	14g		s.a.	34.67 ± 1.02	24.49 ± 1.00	s.a.	s.a.
	Adriamicina	0.40 ± 0.05	0.90 ± 0.08	1.28 ± 0.4	1.97 ± 0.12	1.33 ± 0.37	s.a.: sin actividad						

Los datos obtenidos dejan en evidencia la importancia de este nuevo esqueleto carbonado en el desarrollo de agentes con potencial actividad antitumoral. Se pueden identificar patrones importantes en cuanto a la relación estructura actividad. Las observaciones hechas en el experimento colorimétrico permitieron determinar igualmente de forma cualitativa la actividad de los diferentes compuestos, en especial para los más activos. En las placas se observa la ausencia de formazan al realizar la dilución en DMSO para las primeras cuatro columnas en la microplaca (Figura 85). Por otro lado, en las líneas de pocillos del 4 al 12, se observa el color característico del formazan después de la dilución.



Figura 85. Ausencia de formazan en la adición de **11i** a la línea celular PC3.

Para todos los compuestos reseñados en la Tabla 27 se puede apreciar que el grupo arilo en la posición C-5 de la molécula provee a ésta de características bioactivas ante todas las líneas celulares. Por otro lado, es interesante resaltar que la inclusión de un grupo funcional voluminoso (que ejerza efectos estéricos) donador (GED) o atractor (GEA) en la posición C-3 del anillo o C-2+C-3, en el caso de **11q**, logra restar actividad al compuesto evaluado. Al parecer, observando el comportamiento de actividades entre las moléculas **11a** y **11i**, es necesario que el grupo hidroxilo sea reemplazado por un grupo metoxilo para mantener un perfil más letal ante el panel de células empleado.

En términos generales se puede decir que las moléculas más activas hacen referencia a los compuestos patrones de la serie **11**. La obtención de las moléculas

11a y **11i**, presentan valores de inhibición valiosos, alcanzando su máxima expresión para el compuesto **11i** con un IC₅₀ de 0.076 µg/mL contra líneas celulares de carcinoma de próstata (PC3) y 0.028 µg/mL contra HeLa. De manera contundente la actividad de esta molécula, logra superar la actividad inhibitoria del compuesto de referencia (adriamicina), un fármaco utilizado actualmente en clínica, por un valor de concentración 100 veces menor. De igual manera, su potente actividad es observada para líneas celulares de cáncer de mama obteniendo valores de IC₅₀ de 0.315 y 5.10 µg/mL en MCF-7 y SKBR3, respectivamente.

Adicional a su poderosa acción contra los carcinomas evaluados, este producto, al igual que toda la serie, no presentó efectos tóxicos contra células normales, lo cual demuestra su alta selectividad hacia las líneas celulares de cáncer.

De acuerdo a una revisión reciente realizada por Hughes y col., un compuesto que presente una actividad *in vitro* entre 100 nM y 5 µM es considerado un nuevo *hit* en el desarrollo de nuevos fármacos. Por tanto, es posible iniciar el desarrollo investigativo hacia la optimización del nuevo hit,³² la isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-ona **11i**, su valor de IC₅₀ es igual a 78.7 nM, lo cual lo convierte, según el criterio discutido anteriormente, en un compuesto líder en investigaciones contra el cáncer. Al correlacionar los resultados de inhibición obtenidos para las series de compuestos evaluados, junto con los valores teóricos proporcionados por el software Osiris, se tiene que los valores predichos se relacionan a lo obtenido experimentalmente. Por tal razón, los mejores puntajes de fármacos fueron para **11a** y **11i**, al igual que los mejores IC₅₀.

Estos ensayos y sus resultados son un importante punto de partida para continuar en la optimización de la actividad de los derivados más activos. Para poder describir el mecanismo de acción es necesario llevar a cabo análisis más rigurosos, tanto experimentales como teóricos. Sin embargo, debido a la similitud estructural con los compuestos referenciados anteriormente como agentes antitumorales, se puede proponer mecanismos de acción similares. Esto sin lugar a duda permitiría tener un punto de partida para posteriores investigaciones.

De igual forma, empleando este mismo método se valoró la actividad de las series **5** y **8**, correspondiente a los derivados híbridos, (tetrahidro)quinolin-CA-4.

2.3.3. Resultados de actividad antitumoral para algunos compuestos de las series **5 y **8**, correspondiente a los derivados híbridos, (tetrahidro)quinolin-CA-4, ante las líneas celulares cancerígenas de leucemia y cérvix**

El desarrollo de los ensayos antitumorales fue realizado por el Grupo de Investigación Dermatológica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, a cargo de la Dra. Liliana Betancur Gálvis, a través de un trabajo de colaboración entre laboratorios.

Se evaluó el efecto citotóxico sobre células tumorales de Leucemia linfocítica aguda de células T (Jurkat ATCC TIB-152), células de leucemia mieloide aguda (U937 ATCC CRL-1593.2), células de adenocarcinoma de cérvix (HeLa ATCC CCL-2) y las células no tumorales de fibroblastos de riñón de mono verde africano (Vero ATCC CCL-81) utilizando la técnica colorimétrica del MTT.³³ La concentración inhibitoria cincuenta IC₅₀ fue obtenida de curvas dosis-efecto a través del método de regresión lineal y se presenta como la media $\pm$ DS (desviación estándar) de por lo menos cuatro diluciones por cuatuplicado. Los compuestos usados como referencia fueron a doxorubicina (adriamicina, adr.), el paclitaxel (paclitax.) y la colchicina (colch.).

Al igual que el análisis realizado para las moléculas aza-policíclicas **11** y **14**, para los híbridos **5** y **8** se realizó el cribado molecular, empleando las herramientas quimio-informáticas, Molinspiration y Osiris.

Inicialmente se evaluó sus propiedades moleculares, buscando identificar su comportamiento potencial ante la permeabilidad de la membrana lipídica. Para esto se obtuvieron los valores de cada uno de los parámetros de la regla de los cinco, al igual que los valores de la TPSA para cada compuesto (Tabla 30).

Tabla 30. Reglas de Lipinski para la serie **5** y **8**.

Comp.	Formula Molecular	Propiedades moleculares						Viol .
		LogP	TPSA	P.M., g ^{mol} ⁻¹	nNO	nOHNH	nRB	
5b	C ₁₅ H ₁₁ NO	3.33	33.12	221.26	2	1	1	0
5d	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	3.415	77.415	310.31	6	0	4	0
5e	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	3.391	77.184	310.31	6	0	4	0
5j	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	3.465	40.594	295.34	4	0	4	0
5l	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	4.355	40.594	323.39	4	0	5	0
5m	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄	2.961	60.822	311.34	5	1	4	0
5o	C ₁₈ H ₁₆ FNO ₃	2.631	40.594	313.33	4	0	4	0
8a	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O	3.172	32.336	292.38	3	1	2	0
8c	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	2.668	52.564	308.38	4	2	2	0
8d	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₄	2.803	60.038	382.46	6	1	5	0
8e	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₄	3.227	60.038	396.49	6	1	5	0
8f	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₄	3.693	60.038	410.51	6	1	6	0
8g	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₅	2.836	69.272	412.49	7	1	6	0
8h	C ₂₂ H ₂₅ FN ₂ O ₄	2.943	60.038	400.45	6	1	5	0
8i	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₆	2.738	105.86	427.46	9	1	6	0
Adr.	C ₂₇ H ₂₉ NO ₁₁	0.567	206.08	543.52	12	7	5	3
Pacli..	C ₄₇ H ₅₁ NO ₁₄	4.057	221.31	825.86	15	4	14	2
Colch.	C ₂₂ H ₂₅ NO ₇	1.104	83.105	399.44	7	1	5	0

Los cálculos realizados para esta serie de compuestos, muestra que cada uno de los compuestos cumple con la regla de los cinco ya que los valores de Log P (2.631-4.35) no superan el valor para este criterio (5 unidades), los nNHOH están por debajo de 5 (0-2), nNO < 10 (2-9) y P.M. entre 221 y 427, es decir < 500 g mol⁻¹. Por tanto, al no presentar violaciones a la regla, se puede esperar que sean biodisponibles vía oral y atraviesen la membrana lipídica.

Por otro lado, los valores de TPSA muestran que para las moléculas evaluadas son menores a 142 Å², lo que las categoriza igualmente como permeables a la membrana. De igual forma, se observan los menores valores de TPSA para las estructuras de menor masa molecular, relacionando tanto las quinolinas como las THQs. Por tanto, los compuestos **5b** y **8a** podrían potencialmente atravesar la membrana hematoencefálica.

Posteriormente se evaluaron los riesgos potenciales así como la similitud y la puntuación de cada compuesto como fármaco, empleando la plataforma Osiris (Tabla 31).

Tabla 31. Riesgo de toxicidad, similitud al fármaco (Drug-likeness) y puntaje de fármaco (Drug-score) de las series **5** y **8**.

Comp.	Potential Risk				Drug-likeness	Drug-Score
	Mut.	Tum.	Irr.	Rep. Eff.		
5b					-1.63	0.46
5d					-4.75	0.7
5e					-5.3	0.37
5j					3.52	0.73
5l					3.39	0.62
5m					3.41	0.77
5o					2.25	0.66
8a					4.60	0.83
8c					4.13	0.85
8d					6.83	0.80
8e					5.39	0.75
8h					5.16	0.76
8i					-0.01	0.55
Adr.					7.19	0.55
Paclitax.					0.19	0.21
Colch.					1.02	0.33

^a , Válido para un fármaco; , riesgo medio; , efectos indeseados

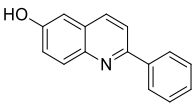
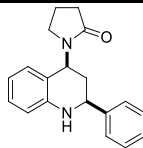
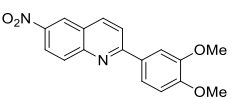
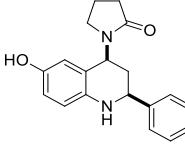
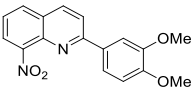
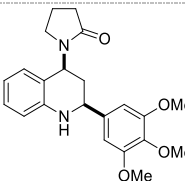
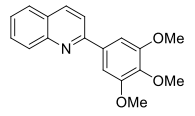
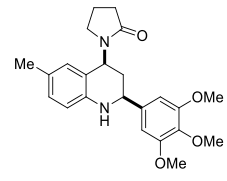
La característica común para varios de los compuestos fue el potencial riesgo como agente irritante, en especial para la serie de las quinolinas, **5**. En principio, con esta evaluación teórica, no se observan comportamientos adversos para la mayoría de los compuestos. La serie de los derivados tetrahydroquinolínicos presentaron menor carácter tóxico.

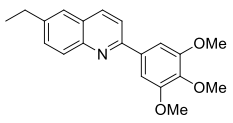
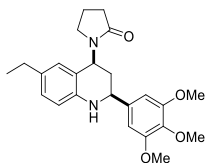
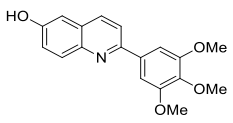
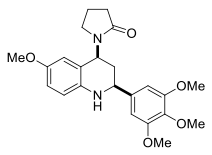
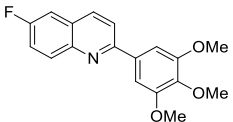
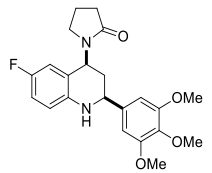
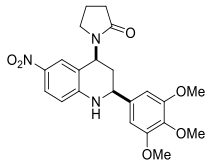
A pesar de que estos acercamientos teóricos deben estar acompañados de estudios prácticos y pruebas *in vitro* e *in vivo*, las puntuaciones de fármaco obtenidas presentan alta correlación con el resultado de inhibición obtenido. Para este grupo de moléculas, fue posible identificar los mejores valores en el compuesto **8c**. De

igual forma, la tetrahydroquinolina sin sustituciones entorno al esqueleto carbonado presentó el mejor perfil farmacológico teórico (0.85).

Teniendo los valores de las propiedades moleculares en el cribado preliminar, se correlacionaron con los valores de inhibición obtenidos para algunos de los compuestos sintetizados, en las líneas celulares de cáncer y células Vero (Tabla 32).

Tabla 32. Resultado efecto citotóxico e índice de selectividad para la serie de compuestos **5** y **8** sobre las líneas celulares Jurkat, U937, HeLa y Vero.

Com.	Estructura	Líneas Celulares, Citotoxicidad, IC ₅₀ (μM)/IS							Com.	Estructura	Líneas Celulares, Citotoxicidad, IC ₅₀ (μM)/IS						
		Jurkat ATCC TIB- 152	IS	U937 ATC C CRL 1593	IS	HeLa ATCC CCL-2	IS	Vero ATC C CCL- 81			Jurkat ATCC TIB-152	IS	U937 ATC C CRL 1593	IS	HeLa ATCC CCL-2	IS	Vero ATC C CCL- 81
5b		> 100	-	> 100	-	>25	-	NE	8a		> 100	-	> 100	-	>25	-	NE
5d		> 100	-	> 100	-	>25	-	NE	8c		69.9 ± 8.6	ND	80.3 ± 4.4	ND	>25	-	NE
5e		> 100	-	> 100	-	>25	-	NE	8d		> 100	-	> 100	-	>25	-	NE
5i		42.7 ± 8.1	ND	42.7 ± 8.1	ND	>25	-	NE	8e		> 100	-	> 100	-	>25	-	NE

<u>5l</u>		3.7 ± 2.0	ND	1.5 ± 0.8	ND	NE	-	NE	<u>8f</u>		> 100	-	> 100	-	>25	-	NE
<u>5m</u>		> 100	-	> 100	-	>25	-	NE	<u>8g</u>		> 100	-	> 100	-	>25	-	NE
<u>5o</u>		> 100	-	> 100	-	>25	-	NE	<u>8h</u>		> 100	-	> 100	-	>25	-	NE
	Adriamicina	0.1 ± 0.01	19.0	0.1 ± 0.01	19.0	0.9 ± 0.13	2.1	1.9 ± 0.1	<u>8i</u>		> 100	-	> 100	-	>25	-	NE

NE: no evaluado, ND: no determinado

De las siete quinolinas evaluadas, las que mejor presentaron actividad fueron las moléculas **5j** y **5l**. De acuerdo con lo que se había planteado durante la revisión bibliográfica, la inclusión del anillo trimetoxi fenil en la posición C-2, tenía como objetivo inducir actividad antitumoral en los productos. En esta oportunidad se encontraron de forma preliminar (se continua con el análisis citotóxico de estos derivados), valores de IC₅₀ hasta de 1.5 µM contra células U937, leucemia. A pesar de que este valor es 10 veces mayor al obtenido para el fármaco de referencia, el compuesto **5l** podría ser un punto de referencia importante en estudios posteriores. En cuanto a los derivados tetrahydroquinolínicos, la mejor actividad fue mostrada para el producto **8c**, la 2-fenil-6-hidroxi-4-(2'-oxopirrolidinil)-THQ. Este derivado mostró un valor aceptable IC₅₀, tanto para Jurkat (69.9 µM) como para U937 (80.3 µM). Una vez más observamos valores de actividad para las estructuras (tetrahydro)quinolínicas, lo cual ratifica el interés y motivación hacia la síntesis de estos análogos de alcaloides.

A pesar de que algunos ensayos se encuentran en desarrollo, incluyendo los estudios de toxicidad a células normales, los indicios teóricos nos permiten sentar hipótesis proponiendo un comportamiento inocuo.

2.4. Conclusiones

Un panel de 13 compuestos de la serie de 2-metil-THQs sintetizadas y descritas en el primer capítulo, fueron evaluadas como agentes secuestradores del catión radical ABTS⁺. Los compuestos **3n**, **3a** y **3o**, mostraron valores de TEAC cercanos, en el caso de **3n** (0.85) e incluso superiores, como fue observado para **3a** y **3o** (1.41 y 1.27); comparados con los obtenidos para los compuestos de referencia, BHT (1.29), BHA (0.85) y tocoferol (0.69).

La evaluación de las propiedades moleculares, síntesis *in silico*, realizada para todos los compuestos evaluados en bioensayos, arrojó valores importantes que concuerdan con las actividades *in vitro*. Los compuestos **11a** y **11i** obtuvieron el mejor puntaje de fármaco 0.47 y 0.43, respectivamente, según los fragmentos introducidos en la molécula. Igualmente para estas dos moléculas, los valores de parecido al fármaco fueron los más altos 0.13 y 0.01, respectivamente.

La evaluación de la actividad citotóxica realizada para las isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas **11**, condujo al hallazgo de un nuevo compuesto líder para estudios antitumorales (**11i**), obteniendo un IC₅₀ igual a 78.7 nM. Este nuevo hit será punto de partida en posteriores investigaciones y desarrollos farmacológicos en cáncer de próstata.

El análisis y desarrollo estructura-actividad, permitió establecer algunos fragmentos estructurales necesarios para que las isoindolo[2,1-a]quinolin-11(5*H*)-onas **11** presenten actividad citotóxica. Los anillos aromáticos metoxi-sustituídos en la posición C-5, la ausencia de grupos funcionales voluminosos en la posición C-3 potencian la actividad antitumoral de los derivados **11**.

En la evaluación de los híbridos tetrahydroquinolin-CA-4 se obtuvieron tres derivados activos **5j**, **5l** y **8c**. De estos tres derivados la molécula **5l**, alcanzó valores de inhibición hasta de 1.5 μ M contra células de cáncer de leucemia.

2.5. Bibliografía

1. Migliore, L.; Coppedè, F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **2009**, 674, 73-84.
2. Sharma, O. P.; Bhat, T. K. DPPH antioxidant assay revisited. *Food Chemistry*, **2009**, 113, 1202-1205.
3. Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Rad. Bio. Med.*, **1999**, 26, 1231-1237.
4. Boonprakob, U.; Crosby, K. Cisneros-Zevallos, L.; Hawkins Byrne, D. Comparison of ABTS, DPPH, FRAP, and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts. *J. Food Comp. Anal.*, **2006**, 19, 66-675.
5. <http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/factsheets/0003fact.pdf> [consultada 09.06.2014]
6. Zhu, J.; Chen, W.; Mi, R.; Zhou, C.; Reed, N.; Höke, A. Ethoxyquin prevents chemotherapy-induced neurotoxicity via Hsp90 modulation. *Ann. Neurol.*, **2013**, 74, 893-904.
7. Rasberger, M.; Dubs, P.; Evans, S. Tetrahydroquinolines as antioxidants for lubricants. US 4692258 A, **1987**.
8. Nishiyama, T.; Hashiguchi, Y.; Sakata, T.; Sakaguchi, T. Antioxidant activity of the fused heterocyclic compounds, 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, and related compounds-effect of ortho-substituents. *Polym. Degrad. Stab.*, **2003**, 79, 225–230.
9. Dorey, G.; Lockhart, B.; Lestage, P.; Casara, P. New Quinolinic Derivatives as Centrally Active Antioxidants. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 935-939.

10. Kouznetsov, V. V.; Vargas Mendez, L. Y.; Munoz Acevedo, A. 3,4-Dihydrospiro[piperidine-4,2-(1H)quinoline] Derivatives as New Antioxidant Agents with Acetylcholinesterase Inhibitory Property. *Lett. Drug Design Disc.*, **2010**, 7, 1570-1808.
11. Kouznetsov, V. V.; Meléndez Gómez, C.; Luna Parada, L. K.; Bermudez, J. H.; Vargas Méndez, L. Y.; Muñoz Acevedo, A. Efficient synthesis and free-radical scavenging capacity of new 2,4-substituted tetrahydroquinolines prepared via BiCl₃-catalyzed three-component Povarov reaction, using *N*-vinylamides. *Mol. Divers.*, **2011**, 15, 1007-1016.
12. Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M. and Rice-Evans, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Rad. Bio. Med.*, **1999**, 26, 1231-1237.
13. Arts, M.; Haenen, G.; Voss, H.; Bast, A. Antioxidant capacity of reaction products limits the applicability of the Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (TEAC) assay. *Food Chem. Tox.*, **2004**, 42, 45-49.
14. Campos, A.; Lissi, E. Kinetics of the reactions between 2,2'-azino-bis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid), (ABTS). Derived radical cations and phenols. *Int. J. Chem. Kin.*, **1997**, 29, 219-224.
15. He, P.; Ackman, R. G. Purification of Ethoxyquin and Its Two Oxidation Products. *J. Agric. Food Chem.*, **2000**, 48, 3069-3071.
16. Kumar, S.; Engman, L.; Valgimigli, L.; Amorati, R.; Fumo, M. G.; Pedulli, G. F. Antioxidant Profile of Ethoxyquin and Some of Its S, Se, and Te Analogues. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6046-6055.
17. <http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer> [Consultada 10.06.14].
18. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx [consultada 11.06.14].
19. <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx> [consultada 11.06.14]
20. Isoldi, M. C.; Visconti, M. A.; Castrucci, A. M. Anti-Cancer Drugs: Molecular Mechanisms of Action. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2005**, 5, 685-695.

21. Cragg, G. M.; Newman, D. J. A Tale of Two Tumor Targets: Topoisomerase I and Tubulin. The Wall and Wani Contribution to Cancer Chemotherapy. *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 232-244.
22. Bailly, C. Contemporary Challenges in the Design of Topoisomerase II Inhibitors for Cancer Chemotherapy. *Chem. Rev.*, **2012**, 112, 3611–3640.
23. T. Mosmann, *J. Immunol. Methods*, 1983, 65, 55-63. * El desarrollo experimental de este capítulo se llevó a cabo en el Laboratorio de Cultivo de Tejidos y Biología de Tumores, Instituto de Biología Experimental, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela Caracas- Venezuela. Bajo la supervisión del Dr. Francisco Arvelo y el Licenciado Felipe Sojo.
24. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **1997**, 23, 3-25.
25. <http://www.molinspiration.com/services/> [Consultada 05.14]
26. Ertl, P.; Rohde, B.; Selzer, P. Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 3714-3717.
27. Veber D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H. Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 2615-2623.
28. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/> [Consultada 03.2014].
29. Tayarani-Najarani, Z.; Asili, J.; Parsaee, H.; Mousavi, S. H.; Mashhadian, N. V.; Mirzaee, A.; Emami, S. A. Wogonin and neobaicalein from *Scutellaria litwinowii* roots are apoptotic for HeLa cells. *Braz. J. Pharmacog.*, **2012**, 22, 268-276.
30. Plante, M. K.; Arscott, W. T. Folsom, J.B.; Tighe, S. W.; Dempsey, R. J.; Wesley, U. V. Ethanol promotes cytotoxic effects of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand through induction of reactive oxygen species in prostate cancer cells. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, **2013**, 16, 16-22.

31. Kenny, P. C.; Lee, G. Y.; Myers, C. A.; Neve, R. M.; Semeiks, J. R.; Spellman, P. T.; Lorenz, K.; Lee, E. H.; Barcellos-Hoff, M H.; Petersen, L. W.; Gray, J. W.; Bissell, M. J. The morphologies of breast cancer cell lines in three-dimensional assays correlate with their profiles of gene expression. *Mol. Onc.*, **2007**, 1, 84-96.
32. Hughes, J. P.; Rees, S.; Kalindjian, S. B.; Philpott, K. L. Principles of early drug discovery. *British J. Pharm.*, **2011**, 162, 1239-1249.
33. González M. A.; Pérez-Guaita, D.; Correo-Royero, J.; Zapata, B.; Agudelo, S.; Mesa-Arango, A.; Betancur-Galvis. Synthesis and Biological Evaluation of Dehydroabietic Acid Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 811-816.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad, V. U.; Iqbal, S. Cohirsitinine, a New Isoquinoline Alkaloid from *Cocculus Hirsutus*. *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 237-240.
- Ahmad, V. U.; Iqbal, S. Jamtinine, an alkaloid from *Cocculus hirsutus*. *Phytochemistry*, **1993**, 33, 735-736.
- Alder, K.; Stein, G. Untersuchungen über den Verlauf der Diensynthese. *Angew. Chem.*, **1937**, 50, 510-520.
- Al-Ekabi, H.; Mayo, P. D. Surface photochemistry: the cds photoinduced dimerization of *N*-vinylcarbazole. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 6277-6284.
- Alves, M. J.; Azoia, N. G.; Fortes, A. G. Regio- and stereo-selective aza-Diels–Alder reaction of ethyl glyoxylate 4-methoxyphenylimine with 1,3-dienes in the presence of BF₃·Et₂O. Evidence for a non-concerted mechanism. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 727-734.
- Aniszewski, T. Alkaloids–Secrets of Life, Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological Role. Amsterdam, Elsevier, **2007**.
- Arts, M.; Haenen, G.; Voss, H.; Bast, A. Antioxidant capacity of reaction products limits the applicability of the Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (TEAC) assay. *Food Chem. Tox.*, **2004**, 42, 45-49.
- Asolkara, R. N.; Schrödera, D.; Heckmannb, R.; Langb, S.; Wagner-Döblerc, I.; Laatsch, H. Helquinoline, a New Tetrahydroquinoline Antibiotic from *Janibacter limosus* Hel 1. *J. Antibiotics*, **2004**, 57, 17-23.
- Badole, S.; Patel, N.; Bodhankar, S.; Jain, B.; Bhardwaj, S. Antihyperglycemic activity of aqueous extract of leaves of *Cocculus hirsutus* (L.) Diels in alloxan-induced diabetic mice. *Indian J. Pharmacol.*, **2006**, 38, 49-53.
- Bailly, C. Contemporary Challenges in the Design of Topoisomerase II Inhibitors for Cancer Chemotherapy. *Chem. Rev.*, **2012**, 112, 3611–3640.
- Baker, M. Fragment-based lead discovery grows up. *Nature Reviews: Drug Discovery*, **2013**, 12, 5-7.

Bane, S. Interactions of Colchicine With Tubulin. *Pharmac. Ther.*, **1991**, 51, 377-401.

Bedoya, L.; Abad, M.; Calonge, E.; Saavedra, L.; Gutierrez, M.; Kouznetsov, V. V.; Alcamia, J.; Bermejo, P. Quinoline-based compounds as modulators of HIV transcription through NF- κ B and Sp1 inhibition. *Antiviral Res.*, **2010**, 87, 338-344.

Bellezza, F.; Cipiciani, A.; Costantino, U.; Fringuelli, F.; Orru, M.; Piermatti, O.; Pizzo, F. Aza-Diels–Alder reaction of Danishefsky's diene with imines catalyzed by porous α -zirconium hydrogen phosphate and SDS under solvent-free conditions. *Catalysis Today*, **2010**, 152, 61-65.

Beyer, M.; Clausen-Schaumann, H. Mechanochemistry: The Mechanical Activation of Covalent Bonds. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2921-2948.

Bhattacharyya, B.; Panda, D.; Gupta, S.; Banerjee, M. Anti-Mitotic Activity of Colchicine and the Structural Basis for Its Interaction with Tubulin. *Med. Res. Rev.*, **2008**, 28, 155-183.

Boger, D. L. Diels-Alder Reactions of Azadienes, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2869-2939.

Boger, D. L. Weinreb, S. M. Hetero Diels-Alder methodology in organic synthesis. Academic Press, New York, **1987**, 47, p. 359.

Boltukhina, E. V.; Zubkov, F. I.; Varlamov, A. V. Methods for the Construction of [1,2-a]Isoindolo-Condensed Benzazepines, Benzazocines, Quinolines, and Isoquinolines, Isoindoloquinolines, Isoindolo- Isoquinolines. *Chem. Heterocycl Comp.*, **2006**, 42, 971-1001.

Boonprakob, U.; Crosby, K. Cisneros-Zevallos, L.; Hawkins Byrne, D. Comparison of ABTS, DPPH, FRAP, and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts. *J. Food Comp. Anal.*, **2006**, 19, 66-675.

Bortolotti, B.; Leardini, V.; Nanni, D.; Zanardi, G. DDQ-mediated formation of carbon-carbon bonds: Oxidation of imines. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 10157-10174.

Breitmaier, E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry: a practical guide*. Englang: John Wiley & Sons, **2002**, 45-50.[†] Para espectros de primer orden ($\Delta\nu/J \geq 5$), el signo de la constante de acoplamiento no afecta la apariencia del espectro, y no puede ser determinado por simple observación; sin embargo a través de

experimentos de desacoplamiento (*spin tickling*) es posible obtener el signo relativo del acoplamiento.

Buonora, P.; Olsen, J.; Oh, T. Recent developments in imino Diels-Alder reactions. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6099-6138.

Cabiac, A.; Guillon, E.; Chambon, F.; Pinel, C.; Rataboul, F.; Essayem, N. Cellulose reactivity and glycosidic bond cleavage in aqueous phase by catalytic and non catalytic transformations. *Appl. Catal. A.*, **2011**, 402, 1-10.

Campos, A.; Lissi, E. Kinetics of the reactions between 2,2'-azino-bis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid), (ABTS). Derived radical cations and phenols. *Int. J. Chem. Kin.*, **1997**, 29, 219-224.

Clayden J.; Greevs, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*. England: Oxford Univ. Press, **2009**, 916-920.

Conley, R. T. Espectroscopia Infrarroja. Ed. española, ALHAMBRA. México, **1979**. p. 126-139, 140-145.

Control of the Leishmaniasis, Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March **2010**.

Cope, H.; Mutter, R.; Heal, W.; Pascoe, C.; Brown, P.; Pratt, S.; Chen, B. Synthesis and SAR study of acridine, 2-methylquinoline and 2-phenylquinazoline analogues as anti-prion agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 1124-1143.

Copp, B. R. Antimycobacterial natural products. *Nat. Prod. Rep.*, **2003**, 20, 535-557.

Cragg, G. M.; Newman, D. J. A Tale of Two Tumor Targets: Topoisomerase I and Tubulin. The Wall and Wani Contribution to Cancer Chemotherapy. *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 232-244.

Cunningham, D.; Lin, W.; Hoth, L. R.; Danley, D. E.; Ruggeri, R. B.; Geoghegan, K. F.; Chrnyk, B. A.; Boyd, J. G. Biophysical and Biochemical Approach to Locating an Inhibitor Binding Site on Cholesteryl Ester Transfer Protein. *Bioconjugate Chem.*, **2008**, 19, 1604–1613.

Data, P. & References, B. Dictionary of Natural Products on CD-ROM. 2000 New York Champman and Hall. Retrieved from

<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Dictionary+of+Natural+Products+on+CD-ROM#2>.

Diego-Castro, M. J.; Hailes, H. C. Studies on the Use of Surfactants in Aqueous Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2211-2214.

Diels, O.; Alder, K. Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Liebigs Ann. Chem.*, **1928**, 460, 98-122.

Dintzner, M. R.; Little, A. J.; Pacilli, M.; Pileggi, D. J.; Osner, Z. R.; Lyons, T. W. Montmorillonite clay-catalyzed hetero-Diels-Alder reaction of 2,3-dimethyl-1,3-butadiene with benzaldehydes. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 1577-1579.

Dorey, G.; Lockhart, B.; Lestage, P.; Casara, P. New Quinolinic Derivatives as Centrally Active Antioxidants. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 935-939.

Ducki, S.; Rennison, D.; Woo, M.; Kendall, A.; Chabert, J.; McGown, A.; Lawrence, N. Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerization. Part 1: Synthesis and biological evaluation of antivasular activity. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 7698-7710.

Earle, M.; McCormac, B.; Seddon, K. Diels-Alder reactions in ionic liquids. A safe recyclable alternative to lithium perchlorate-diethyl ether mixtures. *Green Chem.*, **1999**, 1, 23-25.

Epszajn, J.; Jóźwiak, A.; Kołuda, P.; Sadokierska, I.; Wilkowska, I. Application of Organolithium and Related Reagents in Synthesis. Part 23: Synthetic Strategies Based on ortho-Aromatic Metallation. Synthesis of 4b-Arylisoindolo[2,1-a]quinoline derivatives. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4837-4844.

Ertl, P.; Rohde, B.; Selzer, P. Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 3714-3717.

Fahrni, C. J.; O'Halloran, T. V. Aqueous Coordination Chemistry of Quinoline-Based Fluorescence Probes for the Biological Chemistry of Zinc. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 11448-11458.

Fedor I. Zubkov, F. I.; Ershova, J. D.; Orlova, A. A.; Zaytsev, V. P.; Nikitina, E. V.; Peregudov, A. S.; Gurbanov, A. V.; Borisov, R. S.; Khrustalev, V. N.; Maharramov, D.

A. M.; Varlamov, A. V. A new approach to construction of isoindolo[2,1-a]isoquinoline alkaloids Nuevamine, Jamtine, and Hirsutine via IMDAF reaction. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3789-3803.

Floss, H. G. Biosynthesis of ergot alkaloids and related compounds. *Tetrahedron*, **1976**, 32, 873-912.

Fournet, A.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. Les Chimanines, Nouvelles Quinoleines Substituees En 2, Isolees D'une Plante Bolivienne Antiparasitaire: *Galipea Longiflora*. *J. Nat. Prod.*, **1993**, 53, 1547-1552.

Fournet, A.; Mahieux, R.; Fakhfakh, M. A.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. Substituted Quinolines Induce Inhibition of Proliferation of HTLV-1 Infected Cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 891-894.

Fringuelli, F.; Tatichi, A. The Diels-Alder Reaction Selected Practical Methods, John Wiley and Sons, West Sussex, **2002**, p. 3-5.

Fukui, K. The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 801-809.

Gaddam, V.; Nagarajan, R. A one-pot synthetic approach to the functionalized isomeric ellipticine derivatives through an imino Diels–Alder reaction. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1243-1248.

Gantier, J. C.; Fournet, A.; Munos, M. H.; Hocquemiller, R. The Effect of Some 2-Substituted Quinolines Isolated from *Galipea longiflora* on *Plasmodium vinckei petteri* Infected Mice. *Planta Med.*, **1996**, 62, 285-286.

Gill, C. D.; Greenhalgh, D. A.; Simpkins, N.G. Application of the chiral base desymmetrisation of imides to the synthesis of the alkaloid jamtine and the antidepressant paroxetine. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9213-9230.

Goldstein, E.; Beno, B.; Houk, K. N. Density Functional Theory Prediction of the Relative Energies and Isotope Effects for the Concerted and Stepwise Mechanisms of the Diels-Alder Reaction of Butadiene and Ethylene. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 6036-6043.

González M. A.; Pérez-Guaita, D.; Correo-Royero, J.; Zapata, B.; Agudelo, S.; Mesa-Arango, A.; Betancur-Galvis. Synthesis and Biological Evaluation of Dehydroabiatic Acid Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 811-816.

Gorea, V.; Maa, V.; Yinb, R.; Ligutti, J.; Immke, D.; Dohertya, L.; Norman, M. Structure–activity relationship (SAR) investigations of tetrahydroquinolines as BKCa agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 3573-3578.

Grabowski, K.; Schneider, G. Properties and Architecture of Drugs and Natural Products Revisited. *Curr. Chem. Biol.*, **2007**, 1, 115-127.

Gregoire, P. J.; Mellor, J. M.; Merriman, G. D. Reaction of Imines of Aminoanthraquinones with Formaldehyde and Alkenes. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 6133-6144.

Grob, R.; Barry, E. F. Modern practice of gas chromatography. 4^a Ed. New Jersey: John Wiley & Sons; **2004**, 895-902.

Han, B.; Jia, X.; Jin, X.; Zhou, Y.; Yang, L.; Liu, Z.; Yu, W. A CAN-initiated aza-Diels–Alder reaction for a facile synthesis of 4-amido-*N*-yl tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 3545-3547.

Han, B.; Jia, X.; Jin, X.; Zhou, Y.; Yang, L.; Liu, Z.; Yu, W. A CAN-initiated aza-Diels–Alder reaction for a facile synthesis of 4-amido-*N*-yl tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 3545-3547.

Hargreaves, R.; David, C.; Whitesell, L.; LaBarbera, D.; Jamil, A.; Chapuis, J.; Skibo, E. Discovery of Quinolinediones Exhibiting a Heat Shock Response and Angiogenesis Inhibition. *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 2492-2501.

He, P.; Ackman, R. G. Purification of Ethoxyquin and Its Two Oxidation Products. *J. Agric. Food Chem.*, **2000**, 48, 3069-3071.

Henry, T. A. The Plants Alkaloids. The Blakiston Company, Philadelphia, **1949**.

Holmes, J. L.; Aubry, C.; Mayer, P. M. *Assigning Structures to Ions in Mass Spectrometry*. New York: CRC Press, **2007**, 88-90.

Horie, S.; Yano, S.; Aimi, N.; Sakai, S.; Watanabe, K. Effects of hirsutine, an antihypertensive indole alkaloid from *Uncaria rhynchophylla*, on intracellular calcium in rat thoracic aorta. *Life Sciences*, **1992**, 50, 491-498.

Houk, K. N. Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes. Regioselectivity in Diels-Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 4092-4094.

Houk, K. N.; Lin, Y.; Brown, F. K. Evidence for the Concerted Mechanism of the Diels-Alder Reaction of Butadiene with Ethylene. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 554-556.

Hsing-Janlgi, U.; Ericn. C.; Browne, A.; Sewy, E. Orientation specific Diels-Alder addition of isoprene to an activated 4,4-dimethylcyclohexenone. An improved route to himachalenes. *Can. J. Chem.*, **1988**, 66, 2345-2347.

http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx [consultada 11.06.14].

<http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx> [consultada 11.06.14]

<http://goldbook.iupac.org/S06194.html> [Consultada: 03.02.2014.]

<http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer> [Consultada 10.06.14].

<http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/factsheets/0003fact.pdf> [colsultada 09.06.2014]

<http://www.molinspiration.com/services/> [Consultada 05.14]

<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/> [Consultada 03.2014].

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/es/> [Consultada, 18-10-2011].

Hu, Y.; Lu, X.; Chen, K.; Yan, R.; Shan Li, Q.; Zhu, H. Design, synthesis, biological evaluation and molecular modeling of 1,3,4-oxadiazoline analogs of combretastatin-A4 as novel antitubulin agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 903-909.

Hughes, J. P.; Rees, S.; Kalindjian, S. B.; Philpott, K. L. Principles of early drug discovery. *British J. Pharm.*, **2011**, 162, 1239-1249.

Isoldi, M. C.; Visconti, M. A.; Castrucci, A. M. Anti-Cancer Drugs: Molecular Mechanisms of Action. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2005**, 5, 685-695.

Jarvest, R.; Berge, J.; Berry, V.; Boyd, H.; Brown, M.; Elder, J.; Forrest, A.; Fosberry, A.; Gentry, D.; Hibbs, M.; Jaworsky, D.; O'hanlon, P.; Pope, A.; Rittenhouse, S.; Sheppard, R.; Slater-Radosti, C.; Worby, A. Nanomolar Inhibitors of *Staphylococcus aureus* Methionyl tRNA Synthetase with Potent Antibacterial Activity against Gram-Positive Pathogens. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 1959-1962.

Jiang, X.; Wang, R. Recent Developments in Catalytic Asymmetric Inverse-Electron-Demand Diels–Alder Reaction. *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 5515-5546.

Jimenez, O.; De la Rosa, G.; Lavilla, R. Straightforward access to a structurally diverse set of oxacyclic scaffolds through a four-component reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 6521-6525.

Jordan, A.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T. Tubulin as a Target for Anticancer Drugs: Agents Which Interact with the Mitotic Spindle. *Med. Res. Rev.*, **1998**, 18, 259-296.

Kalyanasundaram, K. Photochemistry in Microheterogeneous Systems; *Academic Press Inc.*, Orlando, **1987**.

Kaneko, K. Determination of pore size and pore size distribution: 1. Adsorbents and catalysts. *J. Membr. Sci.*, **1994**, 96, 59-89.

Kang, Y. K.; Kim, S. M.; Kim, D. Y. Enantioselective Organocatalytic C-H Bond Functionalization via Tandem 1,5-Hydride Transfer/Ring Closure: Asymmetric Synthesis of Tetrahydroquinolines. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 11847-11849.

Karadakov, P. B.; Cooper, D. L.; Gerratt, J. Modern Valence-Bond Description of Chemical Reaction Mechanisms: Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 3975-3981.

Katritzky, A. R.; Jain, R.; Lomaka, A.; Petrukhin, R.; Maran, U.; Karelson, M. Perspective on the Relationship between Melting Points and Chemical Structure. *Crystal Growth & Design*, **2001**, 1, 261-265.

Katritzky, A. R.; Rachwal, B.; Rachwal, S. Reactions of N-Alkyl-N-phenyl-1*H*-benzotriazole-1-methanamines with *N*-Vinylamides and *N*-Vinylcarbazole. A Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino)tetrahydroquinolines. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3993-4001.

Katritzky, A. R.; Stanislaw, R.; Rachwal, B. Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 15031-15070.

Katritzky, A.; Gordeev, M. F. Lithium Tetrafluoroborate-Assisted Reactions of N-(α -Aminoalkyl)benzotriazoles with Olefins and 1,3-Dienes. New Syntheses of 1,2,5,6-

Tetrahydropyridinium Salts, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines, and Some Related Heterocyclic Systems. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4049-4053.

Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R. P.; Jain, R. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 3245-3264.

Kavitha, C.; Hosamani, K.; Harisha, R. Imino Diels–Alder reaction - An efficient synthetic protocol for 2-methyl-4-substituted tetrahydroquinolines catalyzed by copper dipyrindine dichloride. *Can. J. Chem.*, **2010**, 88, 443-452.

Kavitha, C.; Hosamani, K.; Harisha, R. Phosphotungstic Acid: An Efficient Catalyst for Synthesis of 2-Substituted Tetrahydroquinoline via Imino Diels-Alder Reaction and Fluorescent Studies. *Synth. Commun.*, **2011**, 41, 33-40.

Kenny, P. C.; Lee, G. Y.; Myers, C. A.; Neve, R. M.; Semeiks, J. R.; Spellman, P. T.; Lorenz, K.; Lee, E. H.; Barcellos-Hoff, M H.; Petersen, L. W.; Gray, J. W.; Bissell, M. J. The morphologies of breast cancer cell lines in three-dimensional assays correlate with their profiles of gene expression. *Mol. Onc.*, **2007**, 1, 84-96.

Kerton, M. F.; Alternative solvents for green chemistry. Royal Society of Chemistry, **2013**, chapter 8.

Khadem, S.; Udachin, K.; Enright, G.; Prakesch, M.; Arya, P. One-pot construction of isoindolo[2,1-a]quinoline system. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6661-6664.

Khan, A.; Shah, S. Determination of Critical Micelle Concentration (CMC) of Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) and the Effect of Low Concentration of Pyrene on its CMC Using ORIGIN Software. *J. Chem. Soc. Pak.*, **2008**, 30, 186-191.

Konishi, M.; Ohkuma, H.; Tsuno, T.; Oki, T. Crystal and molecular structure of dynemicin A: A Novel 1,5-dien-3-ene antitumor antibiotic. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3715-3716.

Kosswig, K. Surfactants. ULLMAN'S Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. **2012**, 35, 431-505.

Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A. Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 3091-3113.

Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A. Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 3091-3113.

Kouznetsov, V. V.; Meléndez Gómez, C.; Luna Parada, L. K.; Bermudez, J. H.; Vargas Méndez, L. Y.; Muñoz Acevedo, A. Efficient synthesis and free-radical scavenging capacity of new 2,4-substituted tetrahydroquinolines prepared via BiCl₃-catalyzed three-component Povarov reaction, using *N*-vinylamides. *Mol. Divers.*, **2011**, 15, 1007-1016.

Kouznetsov, V. V.; Romero Bohórquez, A. R.; Astudillo Saavedra, L.; Fierro Medina, R. An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines based on three component imino Diels-Alder reaction. *Molecular Diversity*, 2006, 10, 29-37.

Kouznetsov, V. V.; Vargas Mendez, L. Y.; Munoz Acevedo, A. 3,4-Dihydrospiro[piperidine-4,2-(1H)quinoline] Derivatives as New Antioxidant Agents with Acetylcholinesterase Inhibitory Property. *Lett. Drug Design Disc.*, **2010**, 7, 1570-1808.

Kouznetsov, V.; Palma, A. LAS IMINAS, Sustratos Versátiles en la Construcción de Heterociclos Nitrogenados. Ediciones UIS, Bucaramanga, Colombia, **2000**.

Kouznetsov, V.; Palma, A.; Ewert, C.; Varlamov, A. Some aspects of reduced quinoline chemistry. *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 761-785.

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, 2721-2750.

Kumar, A.; Gupta, G.; Srivastava, S. Diversity Oriented Synthesis of Pyrrolidines via Natural Carbohydrate Solid Acid Catalyst. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 458–462.

Kumar, A.; Srivastava, K.; Kumar, R.; Puri, S. K.; Chauhan, P. M. S. Synthesis of new 4-aminoquinolines and quinoline-acridine hybrids as antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 15, 7059-7063.

Kumar, A.; Srivastava, S.; Gupta, G. Supramolecular carbohydrate scaffold-catalyzed synthesis of tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 517-520.

Kumar, A.; Srivastava, S.; Gupta, G.; Chaturvedi, V.; Sinha, S.; Srivastava, R. Natural Product Inspired Diversity Oriented Synthesis of Tetrahydroquinoline Scaffolds as Antitubercular Agent. *ACS Comb. Sci.*, **2011**, 13, 65-71.

Kumar, S.; Engman, L.; Valgimigli, L.; Amorati, R.; Fumo, M. G.; Pedulli, G. F. Antioxidant Profile of Ethoxyquin and Some of Its S, Se, and Te Analogues. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6046-6055.

Lai, M-J.; Chang, J-Y.; Lee, H-Y.; Kuo, Ch-Ch.; Lin, M-H.; Hsieh, H-P.; Chang, Ch-Y.; Wu, J-S.; Wu, S-Y.; Shey, K-S.; Liou, J-P. Synthesis and biological evaluation of 1-(4'-Indolyl and 6'-Quinoliny) indoles as a new class of potent anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 3623-3629.

Lee, L.; Robb, L.; Lee, M.; Davis, R.; Mackay, H.; Chavda, S.; Babu, B.; O'Brien, L.; Risinger, A.; Mooberry, L.; Lee, M. Design, Synthesis, and Biological Evaluations of 2,5-Diaryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoline Analogs of Combretastatin-A4. *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 325-334.

Leeson, P. D.; Carling, R. W.; Moore, K. W.; Moseley, A. M.; Smith, J. D.; Stevenson, G.; Chan, R.; Foster, A. C.; Grimwood, S.; Kemp, J. A.; Marshall, A. G.; Hoogsteen, K. 4-Amido-2-carboxytetrahydroquinolines. Structure-Activity Relationships for Antagonism at the Glycine Site of the NMDA Receptor. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1954-1968.

Li, J. J. Name reactions. Springer-Verlag, Berlin, **2006**, pp. 144, 206, 243, 376, 545.

Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **1997**, 23, 3-25.

Liu, J.; Wang, Y.; Sun, Y.; Marshall, D.; Miao, S.; Tonn, G.; Anders, P.; Tocker, J.; Tang, H. L.; Medina, J. Tetrahydroquinoline derivatives as CRTH2 antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 6840-6844.

Lübbers, T.; Angehrn, P.; Gmünder, A.; Herzig, S. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of new phenolic DNA gyrase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 4708-4714.

Lucchini, V.; Prato, M.; Scorrano, G.; Stivanello, M.; Valle, G. Acid-catalysed addition of *N*-aryl imines to dihydrofuran. Postulated dependence of the reaction mechanism on the relative face of approach of reactants. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 259-266.

Madhava, J. V.; Reddy, Y. T.; Reddy, P. N.; Reddy, M. N.; Kuarma, S.; Crooks, P. A.; Rajitha, B. Cellulose sulfuric acid: An efficient biodegradable and recyclable solid acid catalyst for the one-pot synthesis of aryl-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanthenes under solvent-free conditions. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2009**, 304, 85-87.

Manabe, K.; Mori, Y.; Kobayashi, S. Three-component carbon-carbon bond-forming reactions catalyzed by a Brønsted acid-surfactant-combined catalyst in water. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2537-2544.

McCormick, J. L.; McKee, T. C.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. HIV Inhibitory Natural Products. 26.¹ Quinoline Alkaloids from *Euodia roxburghiana*. *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 469-471.

McKay, C.; Kennedy, D.; Pezacki, J. Studies of multicomponent Kinugasa reactions in aqueous media. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1893-1896.

McLafferty, F. W.; Tureček, F. *Interpretation of Mass Spectra*. 4^a Ed. CA: Sausalito; **1993**, 76-86.

McRae, R.; Bagchi, P.; Sumalekshmy, S.; Fahrni, C. In Situ Imaging of Metals in Cells and Tissues. *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 4780-4827.

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

Meligy, M. G.; Rafie, Sh.; Abu-Zied, K. M. Preparation of dialdehyde cellulose hydrazone derivatives and evaluating their efficiency for sewage wastewater treatment. *Desalination*, **2005**, 173, 33-44.

Menger, F.; Rhee, J.; Rhee, H. Applications of Surfactants to Synthetic Organic Chemistry. *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 3809-3805.

Messer, R.; Fuhrer, C. A.; Häner, R. Natural product-like libraries based on non-aromatic, polycyclic motifs. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2005**, 9, 259-265.

Meunier, B. Hybrid Molecules with a Dual Mode of Action: Dream or Reality? *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 69-77.

Migliore, L.; Coppedè, F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **2009**, 674, 73-84.

Mishra, B. B.; Tiwari, V. K. Natural products: An evolving role in future drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 4769-4807.

Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; Lebrun, S. A new approach to isoindoloisoquinolinones. A simple synthesis of nuevamine. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6169-6176.

Morimoto, Y.; Shirahama, H. Synthetic Studies on Virantmycin. 2. Total Synthesis of Unnatural (+)-Virantmycin and Determination of Its Absolute Stereochemistry. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10631-10652.

Moroi, Y. Micelles: Theoretical and Applied Aspects. Springer, **1992**.

Moroi, Y.; Nishikido, N.; Uehara, H.; Matuura, R. An interrelationship between heat of micelle formation and critical micelle concentration. *J. Colloid Interface Sci.*, **1975**, 50, 254-264.

Muñoz A.; Sojo F.; Merchan Arenas, D.; Kouznetsov V. V.; Arvelo F. Cytotoxic effects of new *trans* 2,4-diaryl-*r*-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and their interaction with antitumoral drugs gemcitabine and paclitaxel on cellular lines of human breast cancer. *Chem.-Biol. Interact.*, **2011**, 189, 215-221.

Nair, V.; Mathew, J.; Radhakrishnan, K. V. Oxidative addition of 1,3-dicarbonyl compounds to alkenes mediated by Cerium(IV) ammonium nitrate and manganese(III) acetate: a comparative study. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1996**, 1, 1487-1490.

Nauwelaerts, K.; Lescrinier, E.; Sclep, G.; Herdewijn, P. Cyclohexenyl nucleic acids: conformationally flexible oligonucleotides. *Nucleic Acids Research*, **2005**, 33, 2452-2463.

Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002. *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, 1022-1037.

Nien, Ch-Y.; Chen, Y-Ch.; Kuo, Ch-Ch.; Hsieh, H-P.; Chang, Ch-Y.; Wu, J-S.; Wu, S-Y.; Liou, J-P.; Chang, J-Y. 5-Amino-2-Aroylquinolines as Highly Potent Tubulin Polymerization Inhibitors. *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 2309-2313.

Nishimoto, K.; Okada, Y.; Kim, S.; Chiba, K. Rate acceleration of Diels–Alder reactions utilizing a fluorous micellar system in water. *Electrochimica Acta*, **2011**, 56, 10626-10631.

Nishiyama, T.; Hashiguchi, Y.; Sakata, T.; Sakaguchi, T. Antioxidant activity of the fused heterocyclic compounds, 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, and related compounds-effect of ortho-substituents. *Polym. Degrad. Stab.*, **2003**, 79, 225–230.

Nishiyama, T.; Suzuki, T.; Hashiguchi, Y.; Shiotsu, S.; Fujioka, M. Antioxidant activity of aromatic cyclic amine derivatives. *Polymer Degradation and Stability*, **2002**, 75, 549-554.

Odlo, K.; Hentzen, J.; Fournier dit Chabert, J.; Ducki, S.; Gani, J.; Sylte, I; Skrede, M.; Flørenes, V.; Hanse, T. 1,5-Disubstituted 1,2,3-triazoles as *cis*-restricted analogues of combretastatin A-4: Synthesis, molecular modeling and evaluation as cytotoxic agents and inhibitors of tubulin. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 4829-4838.

Ohta, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. Design and Synthesis of Lamellarin D Analogues Targeting Topoisomerase I. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 8143-8153.

Omura, S.; Nakagawa, A. Structure of Virantmycin, A Novel Antiviral Antibiotic. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2199-2202.

Ori, M.; Toda, N.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. Stereospecific synthesis of 2,2,3-trisubstituted tetrahydroquinolines: application to the total syntheses of benzastatin E and natural virantmycin. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 2075-2104.

Otto, S. and Engberts, J. B. N. F. Diels–Alder reactions in water. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1365-1372.

Otto, S. and Engberts, J. B. N. F. Specific acid catalysis and Lewis acid catalysis of Diels–Alder reactions in aqueous media. *J. Phys. Org. Chem.* **2004**; 17, 180–186.

P. Anastas and J. Warner. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: Oxford: UK, **2000**.

Pagliero, R. J.; Lusvardi, S.; Pierini, A.; Brun, R.; Mazzieri, M. R. Synthesis, stereoelectronic characterization and antiparasitic activity of new 1-benzenesulfonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 142-150.

Pandey, B.; Dalvi, B. Photo-induced *exo*-Selective Diels-Alder Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1612–1613.

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, 5607-5611.

Petersson, L.; Oksman, K. Biopolymer based nanocomposites: Comparing layered silicates and microcrystalline cellulose as nanoreinforcement. *Comp. Sci. Techn.*, **2006**, 66, 2187-2196.

Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Hamel, E.; Lin, C. M.; Alberts, D. S.; Garcia-Kendall, D. Isolation and structure of the strong cell growth and tubulin inhibitor combretastatin A-4. *Experientia*, **1989**, 45, 209-211.

Pigeon, P.; Othman, M.; Netchitaïlo, P.; Decroix, B. Acyliminium-olefin cyclization leading isoindolo[2,1-a]quinolone derivatives. *J. Heterocyclic Chem.*; **1999**, 36, 691-695.

Plante, M. K.; Arscott, W. T. Folsom, J.B.; Tighe, S. W.; Dempsey, R. J.; Wesley, U. V. Ethanol promotes cytotoxic effects of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand through induction of reactive oxygen species in prostate cancer cells. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, **2013**, 16, 16-22.

Povarov, L. S. $\alpha\beta$ -Unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 656-670.

Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M. *Izv. Acad. Nauk USSR, Ser. Khim.*, **1964**, 2221-2222.

Presto, W.; Preston, W. Some Correlating Principles of Detergent Action. *J. Phys. Colloid Chem.*, **1948**, 52, 84-97.

Qian, L. F.; Zhou, Y. H.; Zhang, W. Stereoselective cycloaddition of N-acyliminium cations with α,β -unsaturated ketones and esters. *Chinese Chem. Lett.*, **2009**, 20, 805-808.

Qiu, S.; Liu, C.; Zhao, S.; Xia, Z.; Farnsworth, N.; Fong, H. H. (1R, 2S)-(-)-Mangochinine, a Naturally-Occurring Dibenzopyrrocoline Alkaloid from *Manglietia Chingii*. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4167-4170.

Quan, Z.; Da, Y. X.; Zhang, Z.; Wang, X. C.; PS-PEG-SO₃H as an efficient catalyst for 3,4-dihydropyrimidones via Biginelli reaction. *Catal. Comm.*, **2009**, 10, 1146-1148.

Rabideau, P. W. *Conformational analysis of cyclohexenes, cyclohexadienes, and related hydroaromatic compounds*. New York: VCH, **1989**, 68-76.

Rasberger, M.; Dubs, P.; Evans, S. Tetrahydroquinolines as antioxidants for lubricants. US 4692258 A, **1987**.

Rasheed, T.; Islam, M. N.; Ahmad, S. S.; Durrani, S. Hirsutine: A New Alkaloid from *Cocculus hirsutus*. *J. Nat. Prod.*, **1991**, 54, 582-584.

Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M. and Rice-Evans, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Rad. Bio. Med.*, **1999**, 26, 1231-1237.

Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Rad. Bio. Med.*, **1999**, 26, 1231-1237.

Reddy, B. V.; Venkateswarlu, A.; Kumar, G. G. K. S.; Vinu, A. Cellulose-SO₃H as a recyclable catalyst for the synthesis of tetrahydropyrans via Prins cyclization. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 6511-6515.

Reid, C. S.; Patrick, D. A.; He, S.; Fotie, J.; Premalatha, K.; Tidwell, R. R.; Wang, M. Z.; Liu, Q.; Gershkovich, P.; Wasan, K. M.; Wenzler, T.; Brun, R.; Werbovetz, K. A. Synthesis and antitrypanosomal evaluation of derivatives of N-benzyl-1,2-dihydroquinolin-6-ols: Effect of core substitutions and salt formation. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 513-523.

Rispens, T. and Engberts, J. B. F. N. Micellar Catalysis of Diels-Alder Reactions: Substrate Positioning in the Micelle. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7369-7377.

Robinson, J. M.; Barrett, S. R.; Nhoy, K.; Pandey, R. K.; Phillips, J.; Ramirez, O. M.; Rodriguez, R. I. Energy Dispersive X-ray Fluorescence Analysis of Sulfur in Biomass. *Energy Fuels*, **2009**, 23, 2235-2241.

Rojas, F.; García-Sánchez, R. N.; Villabona, E. S.; Gómez-Barrio, Alicia.; Amado Torres, D.; Pérez-Solórzano, M.; Nogal-Ruiz, J. J. Martínez-Fernández, A. R.; Kouznetsov, V. V. Synthesis and antimalarial activity of new heterocyclic hybrids based on chloroquine and thiazolidinone scaffolds. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 4562-4573.

Ruckenstein, E.; Nagarajan, R. Critical Micelle Concentration. A Transition Point for Micellar Size Distribution. *J. Phys. Chem.*, **1975**, 79, 2622-2626.

Rueping, M.; Theissmann, T. Asymmetric Brønsted acid catalysis in aqueous solution. *Chem. Sci.*, **2010**, 1, 473-476.

Safari, J.; Banitaba, S. H.; Khalili, S. D. Cellulose sulfuric acid catalyzed multicomponent reaction for efficient synthesis of 1,4-dihydropyridines via unsymmetrical Hantzsch reaction in aqueous media. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2011**, 335, 46-50.

Sarotti, A.; Suárez, A.; Spanevello, R. DFT calculations induced a regiochemical outcome revision of the Diels-Alder reaction between levoglucosenone and isoprene. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 3116-3119.

Sauer, J. Diels-Alder Reactions: The Reaction Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1967**, 6, 16-33.

Savitha, G.; Perumal, P. T. An efficient one-pot synthesis of tetrahydroquinoline derivatives via an aza Diels–Alder reaction mediated by CAN in an aqueous medium and oxidation to heteroaryl quinolines. *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 3589-3593.

Schramm, L.; Stasiuk, E.; Marangoni, D. Surfactants and their applications. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C*, **2003**, 99, 3-48.

Serrano-Ruiz, J. C.; Braden, D. J.; West, R. M.; Dumesic, J. A. Conversion of cellulose to hydrocarbon fuels by progressive removal of oxygen. *App. Catal., B.* **2010**, 100, 184-189.

Shaabani, A.; Maleki, A.; Reza Soudi, M.; Mofakham, H. Xanthan sulfuric acid: A new and efficient bio-supported solid acid catalyst for the synthesis of α -amino nitriles by condensation of carbonyl compounds, amines, and trimethylsilylcyanide. *Catal. Comm.*, **2009**, 10, 945-949.

Shaabani, A.; Rahmati, A.; Badri, Z. Sulfonated cellulose and starch: New biodegradable and renewable solid acid catalysts for efficient synthesis of quinolones. *Catal. Commun.*, **2008**, 9, 13-16.

Shaabani, A.; Rezayan, A.; Behnam, M.; Heidary, M. C. R. Green chemistry approaches for the synthesis of quinoxaline derivatives: Comparison of ethanol and water in the presence of the reusable catalyst cellulose sulfuric acid. *Chimie.*, **2009**, 12, 1249-1252.

Shaabani, A.; Rezayan, A.; Behnam, M.; Heidary, M. C. R. Green chemistry approaches for the synthesis of quinoxaline derivatives: Comparison of ethanol and water in the presence of the reusable catalyst cellulose sulfuric acid. *C. R. Chimie*, **2009**, 12, 1249-1252.

Sharma, O. P.; Bhat, T. K. DPPH antioxidant assay revisited. *Food Chemistry*, **2009**, 113, 1202-1205.

Shaterian, H. R.; Ghashang, M.; Feyzi, M. Silica sulfuric acid as an efficient catalyst for the preparation of 2*H*-indazolo[2,1-*b*]phthalazine-triones. *Appl. Cat. A.*, **2008**, 345, 128-133.

Shen, J.; Tan, C-H. Brønsted-acid and Brønsted-base catalyzed Diels–Alder reactions. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 3229-3236.

Shing, T. K. M.; Lo, H. Y.; Makt, T. C. W. Diels-Alder Reaction of R-(-)-Carvone with Isoprene. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 4643-4648.

Shorea, G.; Organ, M. Diels–Alder cycloadditions by microwave-assisted, continuous flow organic synthesis (MACOS): the role of metal films in the flow tube. *Chem. Commun.*, **2008**, 838-840.

Shrikhande, J.; Gawande, M.; Jayaram, R. Cross-aldol and Knoevenagel condensation reactions in aqueous micellar media. *Catal. Commun.*, **2008**, 9, 1010-1016.

Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric identification of organic compounds*. New York: John Wiley & Sons, **2005**, 152-156.

Simpson, J, H. *Organic structure determination using 2-D NMR spectroscopy*. CA: Elsevier, **2008**, 95-100.

Singer, J. M.; Barr, B. M.; Coughenour, L. L.; Walters, M. A. 8-Substituted 3,4-dihydroquinolinones as a novel scaffold for atypical antipsychotic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 4560-4563.

Smith, H. C.; Cavanaugh, C. K.; Friz, J. L.; Thompson, C. S.; Saggars, J. A.; Michelotti, E. L.; Garcia, J.; Tice, C. M. Synthesis and SAR of *cis*-1-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Ligands for Control of Gene Expression in Ecdysone Responsive Systems. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 1943-1946.

Solingapuram, K.; Tokarz, M.; Malunchuk, A.; Zheng, C.; Gilbert, T.; Klumpp, D. *N*-Heterocyclic superelectrophiles and evidence for single electron transfer chemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 14388-14389.

Spanedda, M. V.; Hoang, V. D.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. and Begue, J. Aza-Diels–Alder reaction in fluorinated alcohols. A one-pot synthesis of tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 217-219.

Spingler, B.; Schnidrig, S.; Todorova, T.; Wild, F. Some thoughts about the single crystal growth of small molecules. *Cryst. Eng. Comm.*, **2012**, 14, 751-757.

Sridharan, V.; Avendaño C.; Menéndez, J. C. CAN-catalyzed three-component reaction between anilines and alkyl vinyl ethers: stereoselective synthesis of 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and studies on their aromatization. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 673-681.

Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C.; New Findings on the Cerium(IV) Ammonium Nitrate Catalyzed Povarov Reaction: Stereoselective Synthesis of 4-Alkoxy-2-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline Derivatives. *Synthesis*, **2008**, 1039-1044.

- Sridharan, V.; Menéndez, J. C. Cerium (IV) Ammonium Nitrate as a Catalyst in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 3805-3849.
- Sridharan, V.; Suryavanshi, P.; Menéndez, J. C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 7157-7259.
- Srinivasa, A.; Mahadevan, K.; Hulika, V. Synthesis of 1-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)pyrrolidin-2-ones from Anilines and N-Vinyl Pyrrolidin-2-one Through Imino Diels-Alder Reaction Using 4-Nitro Phthalic Acid as Catalyst. *Synth. Commun.*, **2009**, 39, 93-101.
- Stashenko, E. E. *Espectrometría de Masas: interpretación de espectros de masas*. UIS, CENIVAM, **2010**.
- Stevenson, P. J.; Graham, I. Unprecedented regio and stereocontrol in Povarov reaction of benzylidene-(3-nitrophenyl)amine. *ARKIVOC*, **2003**, 7, 139-144.
- Stringer, M. B.; Underwood, D. J.; Bowie, J. H.; Allison, C. E.; Donchi, K. F.; Derrick, P. J. Is the McLafferty rearrangement of ketones concerted or stepwise? The application of kinetic isotope effects. *Org. Mass Spectrom.*, **1992**, 27, 270-276.
- Stuart, B. *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. Chichester: John Wiley & Sons; **2004**, 80-85.
- Sui, Z.; Altom, J.; Nguyen, V. N.; Fernandez, J.; Bernstein, J. I.; Hiliard, J. J.; Barrett, J. F.; Podlogar, B. L.; Ohemeng, K. A. Synthesis and Inhibitory Activity of Novel Tri- and Tetracyclic Quinolines against Topoisomerases. *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 735-742.
- Sykes, P. A guidebook to mechanism in organic chemistry. Wiley & Sons, New York, **1985**, p. 340-357.
- T. Mosmann, *J. Immunol. Methods*, 1983, 65, 55-63. * El desarrollo experimental de este capítulo se llevó a cabo en el Laboratorio de Cultivo de Tejidos y Biología de Tumores, Instituto de Biología Experimental, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela Caracas- Venezuela. Bajo la supervisión del Dr. Francisco Arvelo y el Licenciado Felipe Sojo.
- Takayama, H.; Iimura, Y.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Konno, K.; Inoue, H.; Fujiwara, M.; Mizuta, T.; Yokota, T.; Shigeta, S.; Tokuhisa, K.; Hanasaki, Y.; Katsuura, K.

Discovery of anti-influenza A virus activity of a corynanthe-type indole alkaloid, hirsutine, in vitro and the structure-activity relationship of natural and synthetic analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 3145-3148.

Taşcioğlu, S. Micellar Solutions as Reaction Media. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11113-11152.

Tayarani-Najarani, Z.; Asili, J.; Parsaee, H.; Mousavi, S. H.; Mashhadian, N. V.; Mirzaee, A.; Emami, S. A. Wogonin and neobaicalein from *Scutellaria litwinowii* roots are apoptotic for HeLa cells. *Braz. J. Pharmacog.*, **2012**, 22, 268-276.

Teeäär, R.; Serimaa, R.; Paakkari, T. Crystallinity of cellulose, as determined by CP/MAS NMR and XRD methods. *Polymer Bulletin*, **1987**, 17, 231-237.

Tejedor, D.; García-Tellado, F. Chemo-differentiating ABB' multicomponent reactions. Privileged building blocks. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 484-491.

Tezuka, Y.; Tsuchiya, Y. Determination of substituent distribution in cellulose acetate by means of a ^{13}C NMR study on its propanoated derivative. *Carbohydr. Res.*, **1995**, 273, 83-91.

Tietze, L.; Brasche, G.; Gericke, K. Domino Reactions in Organic Synthesis. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. **2006**.

Touatia, D.; Rahmanb, A.; Ulubelen, A. Alkaloids from *Ruta montana*. *Phytochemistry*, **2000**, 53, 277-279.

Trost, B. M. The atom economy--a search for synthetic efficiency. *Science*, **1991**, 254, 1471-1477.

Trost, B. On Inventing Reactions for Atom Economy. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 695-705.

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 ($\pm$)-Martinelllic Acid. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 914-921.

Varma, P.; Srinivasa, A.; Mahadevan, K. Efficient $\text{InCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ -Catalyzed One-Pot Stereoselective Synthesis of *cis*-2-Methyl-4-amido-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Derivatives. *Synth. Commun.*, **2011**, 41, 2186-2194.

Varma, R. S. Chemical activation by mechanochemical mixing, microwave and ultrasonic irradiation. *Green Chem.*, **2008**, 10, 1129-1130.

Veber D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H. Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 2615-2623.

Wakchaure, P. B.; Easwar, S.; Puranik, V. G.; Argade, N. P. Facile air-oxidation of N-homopiperonyl-5,6-dimethoxyhomophthalimide: simple and efficient access to nuevamine. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 1786-1791.

Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. Plant antitumor agents. 1. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 3888-3890.

Wallace, O.; Lauwers, K.; Jones, S.; Dodge, J. Tetrahydroquinoline-Based Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 1907-1910.

Wang, L.-M.; Jiao, N.; Qiu, J.; Yu, J.-J.; Liu, J.-Q.; Guo, F.-L.; Liu, Y. Sodium stearate-catalyzed multicomponent reactions for efficient synthesis of spirooxindoles in aqueous micellar media. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 339-343.

Wang, X. C.; Zheng, L. L.; Quan, J.; Gong, H. P.; Ye, H.; Cao, X. F. PEG-SO₃H as catalyst for the Beckmann rearrangement and dehydration of oximes. *Chin. Chem. Lett.*, **2009**, 20, 651-655.

Wei Zhang, W.; Zheng, A.; Liu, Z.; Yang, L.; Liu Z. A facile synthesis of isoindolo[2,1-a]quinolin-11-one via [4+2] reactions of *N*-acyliminium intermediates with olefines. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5691–5694.

Whistler, R. L.; Spencer, W. W. Preparation and properties of several polysaccharide sulfates. *Arch. Biochem. Biophys.*, **1961**, 95, 36-41.

Wichert, B.; Schuster, S.; Hofmann, M.; Dobenecker, B.; Kienzle, E. Influence of different cellulose types on feces quality of dogs. *J. Nutr.*, **2002**, 132, 1728S-729S.

Williamson, N. M.; March, D. R.; Ward, A. D. An Improved Synthesis of 2,2-disubstituted-1,2-dihydroquinolines and their Conversion to 3-chloro-2,2-disubstituted-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7721-7124.

Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The Conservation of Orbital Symmetry. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, 8, 781-932.

Wu, L. X.; Gu, X. F.; Zhu, Y. C.; Zhu, Y. Z. Protective effects of novel single compound, Hirsutine on hypoxic neonatal rat cardiomyocytes. *Eur. J. Pharm.*, **2011**, 650, 290-297.

Xue, Z.; Samanta, A.; Whittlesey, B. R.; Mayer, M. F. Tetrahydroquinoline syntheses induced with catalytic amounts of viologen additives. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6064-6067.

Yan Lu, Y.; Chen, J.; Xiao, M.; Li, W.; Miller, D. An Overview of Tubulin Inhibitors That Interact with the Colchicine Binding Site. *Pharm. Res.*, **2012**, 29, 2943-2971.

Yates, P.; Eaton, P. Acceleration of the Diels-Alder reaction by aluminum chloride. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4436-4437.

Yu, J.; Wu, Y.; Wang, S.; Ma, X. The preparation of cellulose nitrate derivatives and their adsorption properties for creatinine. *Carbohydr. Polym.*, **2007**, 70, 8-14.

Zhang, F.; Qiu, W.; Yang, L.; Endo, T.; Hirotsu, T. Mechanochemical preparation and properties of a cellulose-polyethylene composite. *J. Mater. Chem.*, **2002**, 12, 24-26.

Zhang, W.; Guo, Y.; Liu, Z.; Jin, X.; Yang, L.; Liu, Z. Photochemically catalyzed Diels–Alder reaction of arylimines with *N*-vinylpyrrolidinone and *N*-vinylcarbazole by 2,4,6-triphenylpyrylium salt: synthesis of 4-heterocycle-substituted tetrahydroquinoline derivatives. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 1325-1333.

Zhang, W.; Zhang, .; Liang, M. Lu, C. Mechanochemical preparation of surface-acetylated cellulose powder to enhance mechanical properties of cellulose-filler-reinforced NR vulcanizates. *Comp. Sci. Tech.*, **2008**, 68, 2479–2484.

Zhang, W.; Zhang, X.; Liang, M.; Lu, C. Mechanochemical preparation of surface-acetylated cellulose powder to enhance mechanical properties of cellulose-filler-reinforced NR vulcanizates. *Compos. Sci. Technol.*, **2008**, 68, 2479-2484.

Zhang, Y.; Deschepper, D. J.; Gilbert, T. M.; Say, K. S.; Klump, D. A. Superacid promoted reactions of *N*-acyliminium salts and evidence for the involvement of superelectrophiles. *Chem. Commun.*, **2007**, 10, 4032-4034.

Zhao, H.; Kwak, J. H.; Zhang, Z. C.; Brown, H. M.; Arey, B. W.; Holladay, J. E. Studying cellulose fiber structure by SEM, XRD, NMR and acid hydrolysis. *Carbohydrate Polym.*, **2007**, 68, 235-241.

Zhou, Y.; Jia, X.; Li, R.; Liu, Z.; Wu, L. Nitrosonium (NO⁺) initiated and cation radical-mediated imino Diels–Alder reaction. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8937-8939.

Zhu, J.; Chen, W.; Mi, R.; Zhou, C.; Reed, N.; Höke, A. Ethoxyquin prevents chemotherapy-induced neurotoxicity via Hsp90 modulation. *Ann. Neurol.*, **2013**, 74, 893-904.

Zonga, Y. Y.; Wanga, J. K.; Niua, Y. Y.; Li, Z. L.; Song, Z. E.; Quan, Z. N.; Wang, X. C.; Yue, G. R.; Pan, Y. PEG–SO₃H as an efficient and reusable catalyst for chemoselective synthesis of 1,1-diacetates. *Chin. Chem. Lett.*, **2013**, 24, 140-142.

Zubkov, F. I.; Boltukhina, E. V.; Turchin, K. F.; Borisova, R. S.; Varlamov, A. V. New synthetic approach to substituted isoindolo[2,1-*a*]quinoline carboxylic acids via intramolecular Diels–Alder reaction of 4-(*N*-furyl-2)-4-arylamino-butenes-1 with maleic anhydride. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 4099-4113.

Zuqiang, H.; Yunfang, T.; Yanjuan, Z.; Xiaoping, L.; Huayu, H.; Yuben, Q.; Hongming, H. Direct production of cellulose laurate by mechanical activation-strengthened solid phase synthesis. *Bioresour. Technol.*, **2012**, 118, 624-627.