

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES
TETRAHIDROQUINOLINA/ISOXAZOLINA POLIFUNCIONALIZADOS VÍA
REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA Y CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR**

CRISTIAN CAMILO BERNAL CARREÑO



**DIVISIÓN DE DESARROLLO DE NUEVAS METODOLOGÍAS EN SÍNTESIS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
2014**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES
TETRAHIDROQUINOLINA/ISOXAZOLINA POLIFUNCIONALIZADOS VÍA
REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA Y CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR**

Autor:

CRISTIAN CAMILO BERNAL CARREÑO

Trabajo de grado para optar al título de químico

Director:

Prof. ARNOLD RAFAEL ROMERO BOHÓRQUEZ

Doctor en Química

**DIVISIÓN DE DESARROLLO DE NUEVAS METODOLOGÍAS EN SÍNTESIS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
2014**

*A DIOS, dador vida y de sabiduría, porque ha sido mi fuente de inspiración, y
que siempre ha estado a mi lado.*

*A mis padres Julián Bernal y Sandra Carreño, por todo su amor y por ser los
pioneros al darme el ejemplo de vida basado en una buena educación.*

*A Oscar Bernal por esta siempre a cada momento y ser una fuente de consejos,
inspiración y apoyo incondicional*

*A mis hermanas, Laura, Carolina y a mi hermano Sergio, a quienes amo
inmensamente y por quienes cada día, significaban unos de mis motores
anímicos.*

*A Elizabeth Ayala Blanco, por su amor demostrado en cada uno de los gestos
de apoyo y cariño.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer y hacer un público reconocimiento a la vicerrectoría de investigación y extensión por los fondos suministrados para este trabajo de investigación.

Mis más sinceros agradecimientos a mi director de tesis, Arnold Rafael Romero Bohórquez, por creer en mí y por todo su apoyo durante este camino recorrido y por haberme dado la oportunidad de trabajar bajo su orientación y enseñarme lo fabuloso de la síntesis orgánica.

Al profesor Juan Manuel Urbina González, Químico *Dr. rer. nat.* por su tiempo y por su importante labor como evaluador.

A aquellos que compartieron conmigo el sitio de trabajo y que se apasionan por la química orgánica, a Fausto Marín, Javier Cala, Mauricio Acelas, Jorge Romero, Andrés Rueda, Aurora Carreño, Johny Ruiz. A todos ellos por su compañía, consejos y charlas que hicieron más agradable cada uno de los días de síntesis orgánica.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	21
1. ESTADO DEL ARTE	22
1.1. LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER	22
1.1.1. Aspectos generales y mecanismo de la reacción de Diels-Alder ..	22
1.1.2. La reacción imino Diels-Alder	24
1.1.3. La reacción imino Diels-Alder Catiónica	25
1.2. LA REACCIÓN 1,3-DIPOLAR	26
1.3. ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LAS 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS	30
1.4. ASPECTOS SINTÉTICOS EN LA CONSTRUCCIÓN DEL ANILLO DE THQ	31
1.5. ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LOS NÚCLEOS ISOXAZOLÍNICOS	39
1.6. ASPECTOS SINTÉTICOS EN LA CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA ISOXAZOLINA	41
1.7. ASPECTOS DESTACADOS DE LOS HÍBRIDOS MOLECULARES	42
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	46
3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	46
4. HIPÓTESIS	47
5. OBJETIVOS	48
5.1. OBJETIVO GENERAL	48
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	48
6. PARTE EXPERIMENTAL	50

6.1. OBTENCIÓN DE LAS <i>N</i> -ALILANILINAS	51
6.2. SÍNTESIS DE LAS <i>N</i> -ALIL 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS	53
6.3. OBTENCIÓN DE LAS ARIL-ALDOXIMAS METOXILO FUNCIONALIZADAS	58
6.4. OBTENCIÓN DE LOS HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/ISOXAZOLINA	60
7. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	80
7.1. OBTENCIÓN DE LAS <i>N</i> -ALILANILINAS	81
7.2. SÍNTESIS DE LAS <i>N</i> -ALIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS	83
7.2.1. Influencia del catalizador en la síntesis de la <i>N</i> -alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina	86
7.2.2. Obtención de las <i>N</i> -alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas	87
7.3. OBTENCIÓN DE LOS HÍBRIDOS MOLECULARES	100
7.3.1. Obtención de las aldoximas metoxilo funcionalizadas	100
7.3.2. Síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina polifuncionalizados	102
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	117
CITAS BIBLIOGRÁFICAS	119
BIBLIOGRAFÍA	127
ANEXOS	135

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras posibles de dipolos de tipo alílico.	28
Figura 2. Estructuras posible de dipolos tipo propargílico..	28
Figura 3. Interacciones entre los orbitales moleculares de frontera en la cicloadición 1,3-dipolar..	30
Figura 4. Compuestos tetrahydroquinolínicos con potente actividad biológica.	31
Figura 5. Núcleo de la tetrahydroquinolina 2,4,6-trisustituida..	32
Figura 6. Compuestos isoxazolínicos con un alto potencial biológico.	40
Figura 7. Híbrido molecular dihydroquinazolinona –isoxazolina.	44
Figura 8. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -alil-4-cloroanilina 2d	83
Figura 9. Espectro IR de la <i>N</i> -alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3d	90
Figura 10. Espectro ESI-MS (<i>full scan</i>) de la <i>N</i> -alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4 tetrahydroquinolina 3d	91
Figura 11. Iones fragmentos obtenidos a partir de los iones aductos del espectro ESI-MS (<i>full scan</i>) de la <i>N</i> -alil tetrahydroquinolina 3d . a. [M+H] ⁺ b. [2M+Na] ⁺	91
Figura 12. Comparación de la distribución isotópica del ión molecular más protón de la <i>N</i> -alil-6-cloro tetrahydroquinolina 3d . a. calculada. b. experimental..	93
Figura 13. Espectro de ¹ H-RMN de la <i>N</i> -alil tetrahydroquinolina 3d	94
Figura 14. Ampliación de las señales en el espectro de ¹ H-RMN de la <i>N</i> -alil tetrahydroquinolina 3d	95
Figura 15. Asignación de las señales en el espectro de ¹³ C-RMN de la <i>N</i> -alil tetrahydroquinolina 3d	96
Figura 16. Espectro DEPT-135 y asignación de señales de la <i>N</i> -alil tetrahydroquinolina 3d	97
Figura 17. Correlación entre protones en el espectro COSY de la <i>N</i> -alil tetrahydroquinolina 3d	98
Figura 18. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>N</i> -alil tetrahydroquinolina 3d	99
Figura 19. Espectro infrarrojo de la oxima del 4-metoxibenzaldehído 4b	101
Figura 20. Espectro IR del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihydroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihydroisoxazol 5m	104

Figura 21. Espectro ESI-MS (<i>full scan</i>) del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]- 4,5-dihidroisoxazol 5i	106
Figura 22. Iones fragmentos obtenidos a partir de los iones aductos del espectro ESI-MS (<i>full scan</i>) del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]- 4,5-dihidroisoxazol 5i . a. [M+H] ⁺ b. [M+Na] ⁺ c. [2M+Na] ⁺	107
Figura 23. Comparación de la distribución isotópica del ión molecular más protón del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]- 4,5-dihidroisoxazol 5i . a. calculada. b. experimental.	108
Figura 24. Espectro de ¹ H-RMN del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]- 4,5-dihidroisoxazol 5i	110
Figura 25. Ampliación de las señales en el espectro de ¹ H-RMN del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]- 4,5-dihidroisoxazol 5i	111
Figura 26. Duplicación de señales en ¹ H-RMN para los diastereómeros del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5i	112
Figura 27. Asignación de las señales en el espectro de ¹³ C-RMN del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]- 4,5-dihidroisoxazol 5i	113
Figura 28. Espectro de DEPT-135 y asignación de señales 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]- 4,5-dihidroisoxazol 5i . .	114
Figura 29. Correlación entre protones en el espectro COSY del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol 5i	115
Figura 30. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol 5i	116

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Posibles estados de transición para una reacción de Diels-Alder.....	23
Esquema 2. Formación de los isómeros <i>endo</i> y <i>exo</i> en la reacción de Diels-Alder	24
Esquema 3. Variantes de la reacción imino Diels-Alder.	25
Esquema 4. Rutas de acceso a 2-azabutadienos catiónicos para la síntesis de tetrahydroquinolinas.	26
Esquema 5. Estructuras de resonancia para los tipos de dipolo (a) alílico, (b) propargílico.....	27
Esquema 6. Propuestas mecanísticas de Huisgen y Firestone para las reacciones 1,3 dipolares	29
Esquema 7. Reacción entre óxido de benzonitrilo y etileno <i>trans</i> -dideuterado.....	29
Esquema 8. Síntesis de tetrahydroquinolinas por medio de la reacción de Povarov.	33
Esquema 9. Síntesis de la tetrahydroquinolina (16) catalizada por Yb(OTf) ₃	33
Esquema 10. Síntesis de 2-ariltetrahydroquinolinas catalizada por un complejo organometálico de TiCl ₂	34
Esquema 11. Síntesis de tetrahydroquinolinas 2,4-diaril sustituidas catalizada por BF ₃ OEt ₂ . y vía una reacción de tres componentes	35
Esquema 12. Síntesis de aminas pentacíclicas vía la reacción de imino Diels-Alder catiónica.	36
Esquema 13. Síntesis de tetrahydroquinolinas utilizando BtH como auxiliar en la reacción iDA cat.	36
Esquema 14. Síntesis de <i>N</i> -arilamino tetrahydroquinolinas utilizando como mediador el benzotriazol.....	37
Esquema 15. Síntesis de octahidroacridinas vía reacción imino Diels-Alder intramolecular..	38
Esquema 16. Síntesis de <i>N</i> -metil tetrahydroquinolinas utilizando Dy(OTf) ₃ como catalizador.	38
Esquema 17. Reacción imino Diels-Alder catiónica utilizando arilaminas con grupos lábiles	39
Esquema 18. Síntesis de isoxazolinas empleando óxidos de nitrilo generados <i>in situ</i>	41

Esquema 19. Síntesis de isoxazolinas mediante óxidos de nitrilo generados a partir del intermediario clorado.....	42
Esquema 20. Síntesis de híbridos moleculares dibenzoazepina-isoxazolina.	43
Esquema 21. Síntesis de híbridos moleculares acridinona-isoxazolina.....	43
Esquema 22. Híbrido Molecular hidroxiquinolinona –isoxazolina.	44
Esquema 23. Síntesis de híbridos moleculares 2-cloroquinolina-isoxazolina.	45
Esquema 24. Obtención de la <i>N</i> -alil anilinas 2a-d	51
Esquema 25. Síntesis de las <i>N</i> -alil tetrahydroquinolinas 3a-d	54
Esquema 26. Obtención de las aril aldoximas metóxilo funcionalizadas 4a-d	58
Esquema 27. Obtención de los híbridos tetrahydroquinolina/isoxazolina 5a-p	61
Esquema 28. Ruta sintética diseñada para acceder a los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina (5a-p)..	80
Esquema 29. Obtención de la <i>N</i> -alil anilinas como producto mayoritario 2a-d	81
Esquema 30. Análisis retrosintético para acceder a las <i>N</i> -alil tetrahydroquinolinas (3a-d).....	84
Esquema 31. Posible mecanismo para acceder a las <i>N</i> -alil-1,2,3,4 tetrahydroquinolinas (3a-d).....	85
Esquema 32. Estudio catalítico en la <i>N</i> -alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3d vía reacción de imino Diels-Alder catiónica.....	86
Esquema 33. Preparación de las <i>N</i> -alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (3a-d) vía la reacción de imino Diels-Alder catiónica.....	88
Esquema 34. Mecanismo propuesto para acceder a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina (5a-p).....	102

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción en los espectros IR de las mono <i>N</i> -alilanilinas.....	82
Tabla 2. Efecto de los catalizadores en la síntesis de la <i>N</i> -alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3d	87
Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas de las <i>N</i> -alil tetrahydroquinolinas (3a-d) utilizando ácido <i>p</i> -Toluenosulfónico como catalizador..	88
Tabla 4. Bandas de absorción características en el IR de las <i>N</i> -alil tetrahydroquinolinas (3a-d).....	89
Tabla 5. Señales correspondientes a la relación (<i>m/z</i>) en el espectro ESI-MS de los aductos de las <i>N</i> -alil tetrahydroquinolinas 3a-d	92
Tabla 6. Bandas de absorción características de los espectros IR de las aldoximas (4a-d).....	101
Tabla 7. Rendimiento y bandas de absorción características de los espectros de IR de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina (5a-p).....	105

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. ESPECTROS IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC DE LA N-ALIL-6-METIL-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA 3c.	136
1.1. Espectro infrarrojo de la N-alil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3c .	136
1.2. Espectro de ¹ H-RMN de la N-alil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3c .	136
1.3. Espectro de ¹³ C-RMN de la N-alil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3c .	137
1.4. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY de la N-alil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3c .	137
1.5. Espectro HSQC de la N-alil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3c .	138
Anexo 2. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC DEL 3-FENIL-5-[(4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-METIL]-4,5-DIHIDROISOXAZOL 5a	139
2.1. Espectro infrarrojo del 3-fenil-5-[(4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5a .	139
2.2. Espectro ESI-MS del 3-fenil-5-[(4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5a .	139
2.3. Espectro de ¹ H-RMN del 3-fenil-5-[(4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5a .	140
2.4. Espectro de ¹³ C-RMN del 3-fenil-5-[(4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5a .	140
2.5. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY del 3-fenil-5-[(4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5a .	141
2.6. Espectro HSQC del 3-fenil-5-[(4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5a .	141
Anexo 3. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC DEL 3-(3,4-DIMETOXIFENIL)-5-[4-((2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-METIL]-4,5-DIHIDROISOXAZOL 5c	142
3.1. Espectro infrarrojo del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5c .	142
3.2. Espectro ESI-MS del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5c .	142
3.3. Espectro de ¹ H-RMN del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5c .	143
3.4. Espectro de ¹³ C-RMN del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5c .	143

3.5. Espectro ^1H , ^1H -COSY del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5c .	144
3.6. Espectro HSQC del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5c .	144
Anexo 4. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ^1H, RMN ^{13}C DEL 3-FENIL-5-[(6-METIL-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2<i>H</i>)-IL)-METIL]-4,5-DIHIDROISOXAZOL 5e.	145
4.1. Espectro infrarrojo del 3-fenil-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5e .	145
4.2. Espectro ESI-MS del 3-fenil-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5e .	145
4.3. Espectro de ^1H -RMN del 3-fenil-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5e .	146
4.4. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-fenil-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5e .	146
Anexo 5. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ^1H, RMN ^{13}C DEL 3-(4,5-DIMETOXIFENIL)-5-[(6-METIL-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2<i>H</i>)-IL)-METIL]-4,5-DIHIDROISOXAZOL 5g	147
5.1. Espectro infrarrojo del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5g .	147
5.2. Espectro ESI-MS del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5g .	147
5.3. Espectro de ^1H -RMN del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5g .	148
5.4. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5g .	148
Anexo 6. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ^1H, RMN ^{13}C DEL 3-FENIL-5-[(6-METOXI-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2<i>H</i>)-IL)-METIL]-4,5-DIHIDROISOXAZOL 5i.	149
6.1. Espectro infrarrojo del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5i .	149
6.2. Espectro ESI-MS del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5i .	149
6.3. Espectro de ^1H -RMN del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5i .	150
6.4. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5i .	150

Anexo 7. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC DEL 5-[(6-METOXI-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)-METIL]-3-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-4,5-DIHIROISOXAZOL 5l. 151

7.1. Espectro infrarrojo del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol **5l**.... 151
7.2. Espectro ESI-MS del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol **5l**.... 151
7.3. Espectro de ¹H-RMN del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol **5l**.... 152
7.4. Espectro de ¹³C-RMN del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol **5l**.... 152
7.5. Espectro ¹H,¹H-COSY del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol **5l**.... 153
7.6. Espectro HSQC del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol **5l**..... 153

Anexo 8. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC DEL 3-FENIL-5-[(6-CLORO-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)-METIL]-4,5-DIHIROISOXAZOL 5m..... 154

8.1. Espectro infrarrojo del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5m**..... 154
8.2. Espectro ESI-MS del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5m**..... 154
8.3. Espectro de ¹H-RMN del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5m**..... 155
8.4. Espectro de ¹³C-RMN del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5m**..... 155
8.5. Espectro ¹H,¹H-COSY del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5m**..... 156
8.6. Espectro HSQC del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5m**..... 156

Anexo 9. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC DEL 3-(4,5-DIMETOXIFENIL)-5-[(6-CLORO-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)-METIL]-4,5-DIHIROISOXAZOL 5o. 157

9.1. Espectro infrarrojo del 3-(4,5-dimetoxifenil)-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5o**..... 157
9.2. Espectro ESI-MS del 3-(4,5-dimetoxifenil)-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5o**..... 157
9.3. Espectro de ¹H-RMN del 3-(4,5-dimetoxifenil)-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5o**..... 158
9.4. Espectro de ¹³C-RMN del 3-(4,5-dimetoxifenil)-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5o**..... 158

9.5. Espectro ^1H , ^1H -COSY del 3-(4,5-dimetoxifenil)-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5o	159
9.6. Espectro HSQC del 3-(4,5-dimetoxifenil)-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5o	159

ABREVIATURAS

CCF: Cromatografía en capa fina

COSY: Correlated Espectroscopy

c: Cuarteta

d: Doblete

dd: Doble doblete

ddd: Doble doblete desdoblado

IR: Espectroscopía infrarroja

HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum

Hz: Hertzios

iDA: Imino Diels-Alder

J: Constante de acoplamiento

m/z: Relación masa-carga

m: multiplete

M⁺: Ion molecular

MW: Micro waves (microondas)

ppm: Partes por millón

pf: Punto de fusión

RMN: Resonancia magnética nuclear

s: Singulete

t: Triplete

TFA: Ácido trifluoroacético

RESUMEN

Título: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE HÍBRIDOS MOLECULARES TETRAHIDROQUINOLINA ISOXAZOLINA POLIFUNCIONALIZADOS, VÍA LA REACCIÓN DE IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA Y LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR.*

Autor: BERNAL CARREÑO, Cristian Camilo**

Palabras clave: Híbrido molecular, N-alil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina,3,5-isoxazolina, Reacción imino Diels-Alder catiónica, Cicloadición 1,3-dipolar.

Descripción:

La cicloadición [4+2] catalizada por ácido, de *N*-alil-anilinas, formaldehído y olefinas ricas electrónicamente como la *N*-vinil-2-pirrolidona, es un poderoso método para la síntesis de *N*-alil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (THQ), un motivo que comúnmente existe en una variedad de productos naturales y compuestos biológicamente activos. Por otra parte las isoxazolininas constituyen una clase de heterociclos de cinco miembros, los cuales poseen aplicaciones sintéticas significativas, diversas propiedades biológicas y que representan una única clase de farmacóforo, presentes en muchos agentes terapéuticos. La cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilo a alquenos es una estrategia sintética versátil para la construcción de isoxazolininas que de otro modo son de difícil acceso.

Otro punto a destacar son los compuestos híbridos moleculares, que comprenden la incorporación de dos farmacóforos en una sola molécula están básicamente diseñados para interactuar con múltiples dianas biológicas.

En la continuación de esfuerzos en el diseño de nuevos híbridos moleculares, nos interesamos en el desarrollo de nuevas moléculas híbridas que comprenden de dos farmacóforos una única molécula con la intención de mejorar la eficacia y la de traer sinergia en los híbridos.

En el presente trabajo se describe un método simple y eficiente para la preparación de nuevas 3,5-isoxazolininas que han sido ancladas a *N*-alil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas vía la reacción de imino Diels-Alder catiónica seguida de la cicloadición 1,3-dipolar. Usando este método se sintetizaron dieciséis híbridos moleculares tetrahydroquinolina-isoxazolina con altos rendimientos.

* Proyecto de Grado

** Facultad de ciencias. Escuela de Química. Prof. Arnold Rafael Romero Bohórquez. Doctor en Química.

ABSTRACT

Title: SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW TETRAHYDROQUINOLINE-ISOXAZOLINE HYBRIDS VIA HETERO CATIONIC DIELS-ALDER REACTION AND 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION*

Author: BERNAL CARREÑO, Cristian Camilo**

Keywords: Molecular hybrid, *N*-allyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines, 3,5-isoxazoline, cationic imine Diels-Alder reaction, 1,3-Dipolar cycloaddition.

Description:

The acid-catalyzed [4 + 2] cycloaddition of preformed *N*-allyl anilines, formaldehyde and electron-rich olefins as *N*-vinyl-2-pyrrolidone, is a powerful method for the synthesis of *N*-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines (THQ), a commonly occurring motif in a variety of natural products and biologically active compounds. Moreover Isoxazolines constitute an important class of five membered ring heterocycles, which possess significant synthetic applications, diverse biological properties and represent a unique class of pharmacophore present in many therapeutic agents. 1,3-Dipolar cycloaddition of nitrile oxides to alkenes is a versatile synthetic strategy for the construction of isoxazolines, which are otherwise difficult to access.

Another highlight are the Molecular Hybrids compounds which comprises the incorporation of two pharmacophores in one single molecule are basically designed to interact with multiple biological targets.

In continuation of efforts on the design of new molecular hybrids, we became interested in the development of some new hybrid molecules that comprises of two pharmacophores in a single molecule with an intention to enhance the efficacy and bring synergy in hybrids.

In the present work, we described a simple and efficient method for the preparation of novel 3,5-isoxazoline have been linked to *N*-allyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines via cationic imine Diels-Alder reaction followed by 1,3-dipolar cycloaddition. Using this method sixteen tetrahydroquinoline-dihydroisoxazol hybrids were synthesized in high yields.

* Undergraduate dissertation

** Faculty of sciences. School of chemistry. Prof. Arnold Rafael Romero Bohórquez.

INTRODUCCIÓN

Dentro de la Síntesis Orgánica existe una gran variedad de herramientas útiles en la construcción rápida y “económica” de nuevas moléculas polisustituidas. Uno de los ejemplos más representativos de la “síntesis convergente” es la reacción de condensación multicomponente. Esta reacción de condensación ha demostrado grandes ventajas frente a la síntesis lineal de múltiples pasos, ya que facilita la búsqueda y obtención de andamiajes moleculares, modelos de fármacos más activos, seguros y eficientes.

Por otro lado los compuestos heterocíclicos abarcan una gran cantidad de estructuras presentes en la naturaleza y muchos de ellos son fundamentales en el desarrollo y supervivencia de los seres vivos. Este tipo de sustancias son destacadas dentro de la química medicinal porque algunas de ellas presentan actividades biológicas que los perfilan como posibles fármacos, siendo esta una razón que ha venido estimulando un gran número de estudios acerca de sus diferentes propiedades y de las posibles estrategias sintéticas, para la obtención de dichos compuestos, además de posibles híbridos moleculares que podrían potencializar su perfil bioactivo.

En los últimos años se han generado diversas estructuras heterocíclicas activas biológicamente, dentro de las cuales se encuentran compuestos con uno o más heteroátomos (N, O, S) dentro de su estructura, siendo los nitrogenados los más estudiados. Dentro de los sistemas heterocíclicos nitrogenados se encuentran las tetrahydroquinolinas e isoxazolininas. Actualmente la metodología más empleada para la síntesis de estos dos tipos de heterociclos son las reacciones de cicloadición y en el caso de la síntesis del sistema tetrahydroquinolínico la reacción puede incluso llevarse a cabo a través de una condensación multicomponente, la cual es una herramienta útil y muy popular en la química combinatoria. Por lo tanto, estas moléculas y sus análogos estructurales se presentan como

interesantes modelos de estudio para la química orgánica y medicinal, especialmente para la búsqueda de tratamientos contra bacterias, hongos, parásitos y enfermedades del sistema nervioso central, entre otros.

En este orden de ideas y teniendo en cuenta que no se encontraron reportes sobre híbridos moleculares entre los sistemas tetrahydroquinolina/isoxazolina, en este trabajo de investigación se sintetizaron nuevos híbridos moleculares por medio de la reacción imino Diels-Alder en su versión catiónica y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Además, se abordó el estudio de las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas de los híbridos sintetizados con el fin de aumentar y aportar al número de compuestos heterocíclicos con promisoría actividad farmacológica.

1. ESTADO DEL ARTE

En esta sección se tratará con detalle algunos aspectos de gran interés dentro de la síntesis de las tetrahydroquinolinas e isoxazolininas, de igual forma que su importancia estructural dentro de algunos aspectos biológicos.

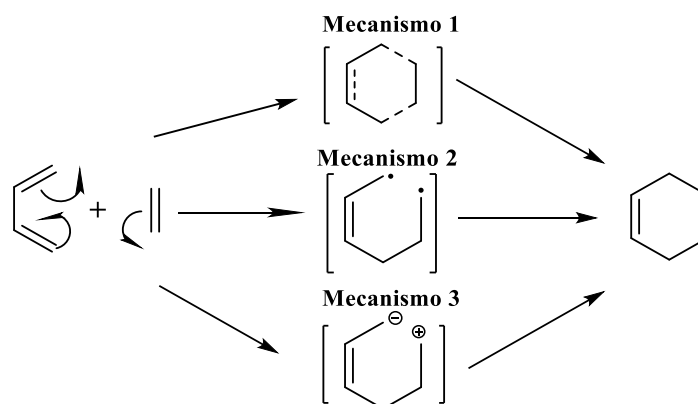
1.1. La reacción de Diels-Alder

1.1.1. Aspectos generales y mecanismo de la reacción de Diels-Alder

La reacción de Diels-Alder, también llamada cicloadición [4+2], ha sido desde su descubrimiento uno de los métodos más eficientes y utilizados para la preparación de compuestos cíclicos de seis miembros. Las especies involucradas son un dieno, especie que aporta cuatro electrones y un dienófilo, que es la especie aceptora del dieno y que interacciona con este a través de un estado de

transición cíclico.¹ Dentro de todos los reportes del estudio de la reacción de Diels-Alder, aún no hay un acuerdo unánime acerca de su mecanismo, por lo que hasta la fecha existen tres mecanismos sugeridos; el primero y de mayor soporte científico es un mecanismo concertado en el cual se da la formación de dos nuevos enlaces. El segundo mecanismo explicaría la formación del producto por medio de una especie birradicalaria y el tercero es un mecanismo que involucra una especie zwitteriónica (Esquema 1).

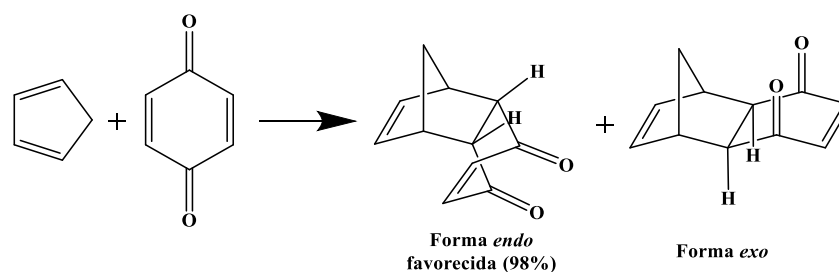
Esquema 1. Posibles estados de transición para una reacción de Diels-Alder.



Si se asume que la reacción de Diels-Alder es un proceso de ciclación concertado $[\pi 4s + \pi 2s]$, entonces, dicha reacción es un tipo de reacción pericíclica y se rige por medio de las reglas de Woodward-Hoffman, y el proceso se lleva a cabo de forma suprafacial entre el dieno y el dienófilo, lo cual es térmicamente permitido. Cuando las interacciones entre los orbitales moleculares frontera son $HOMO_{\text{dieno}} - LUMO_{\text{dienófilo}}$, se clasifica este tipo de reacción como una reacción de Diels-Alder normal, mientras que cuando las interacciones presentadas son $HOMO_{\text{dienófilo}} - LUMO_{\text{dieno}}$, la reacción es catalogada como una reacción de Diels-Alder con demanda electrónica inversa.³

Otro aspecto importante dentro de la reacción, se presenta con dienos cíclicos como por ejemplo el ciclopentadieno. En estas reacciones existe una competencia entre la formación de dos isómeros posibles, conocidos como *endo* y *exo*, siendo el isómero *endo*, por razones electrónicas, el isómero más favorecido (Esquema 2).⁴

Esquema 2. Formación de los isómeros *endo* y *exo* en la reacción de Diels-Alder.



1.1.2. La reacción imino Diels-Alder

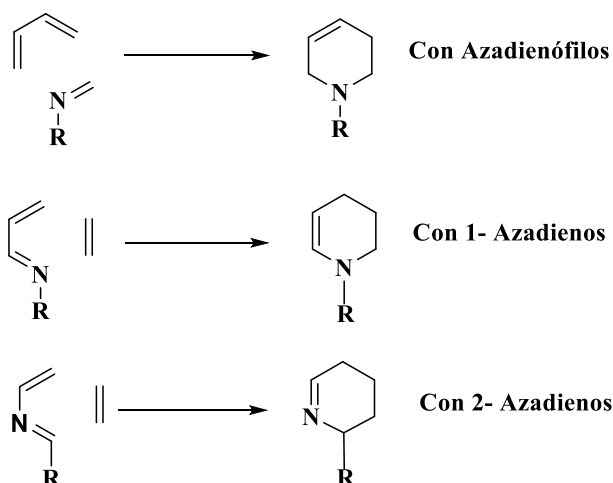
La reacción imino Diels-Alder (iDA) ha venido ganando importancia sintética, ya que es actualmente considerada una de las herramientas más poderosas para la construcción de heterociclos nitrogenados de seis miembros, como las tetrahydroquinolinas, piperidinas, entre otros.^{5,6}

La reacción se caracteriza por el empleo de heterodienos y heterodienófilos, permitiendo mejorar su versatilidad y utilidad. Al igual que la reacción de Diels-Alder normal, esta variante depende de la combinación de sus componentes, es decir, también puede llevarse a cabo con demanda electrónica normal, neutra o inversa, dependiendo de la interacción entre los orbitales frontera de las especies reaccionantes.⁷ Estudios realizados muestran que el uso de azadienos con grupos electroaceptores, acentúa la electrodeficiencia en el heterodieno y facilita el uso de dienófilos simples por medio del control $LUMO_{\text{dieno}}$, mientras que el uso de grupos electrodonadores fuertes dentro del dieno hacen que la reacción se lleve a cabo

por medio del control $\text{HOMO}_{\text{dieno}}$, para así superar la electrodeficiencia del dieno y permitir que la reacción se lleve a cabo.⁸

Dentro de la reacción imino Diels-Alder (iDA), se pueden considerar tres variantes fundamentales; en la primera de ellas y la más común, el átomo de nitrógeno se encuentra dentro del dienófilo. En el segundo caso, el nitrógeno se encuentra en el dieno en posición 1 y en la última variante el átomo de nitrógeno se encuentra en el dieno en posición 2. Estas dos últimas variaciones se conocen reacción imino Diels-Alder con 1-azadienos e imino Diels-Alder con 2-azadienos (Esquema 3).⁹

Esquema 3. Variantes de la reacción imino Diels-Alder.

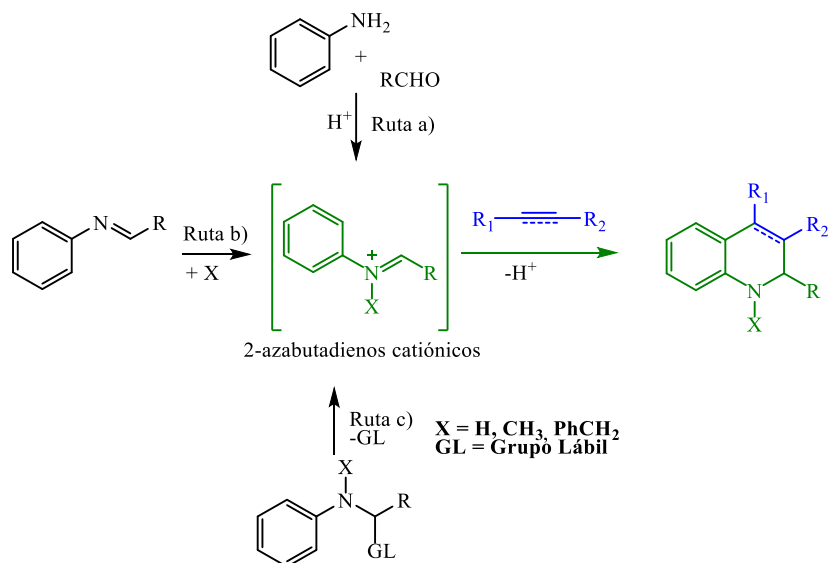


1.1.3. La reacción imino Diels-Alder catiónica

Este tipo de reacción es una nueva variante realizada a la reacción imino Diels Alder y sigue las mismas reglas en cuanto a especies reaccionantes, dieno y dienófilo. La diferencia radica en que dentro del dieno se involucra una especie catiónica. Esta reacción genera sistemas de seis miembros (Esquema 4) y suele emplear 2-azabutadienos catiónicos. Actualmente se cuenta con tres formas generales para acceder a estos. la primera forma, ruta a, emplea arilaminas que son condensadas en medio ácido con sistemas carbonílicos, especialmente aldehídos. La segunda forma de acceso a 2-azabutadienos catiónicos (ruta b),

involucra una imina en un medio protónico o en presencia de un ácido de Lewis y la última forma (ruta c), para la formación del respectivo azabutadieno catiónico precisa una pérdida *in situ* de un grupo lábil (GL) en arilaminas *N*-sustituidas.¹⁰

Esquema 4. Rutas de acceso a 2-azabutadienos catiónicos para la síntesis de tetrahidroquinolinas.



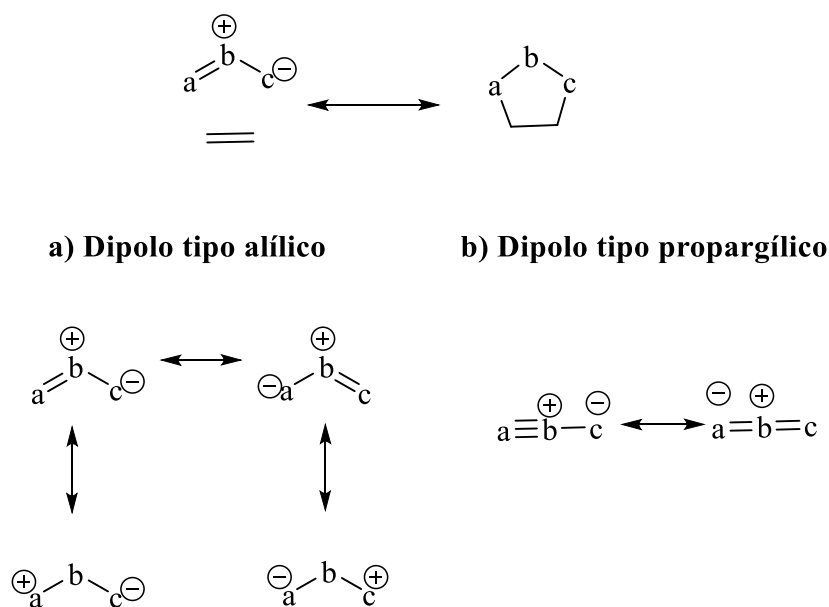
1.2. La reacción 1,3-Dipolar

Las reacciones de cicloadición son unas de las más importantes reacciones dentro de la química orgánica sintética. Dentro de esta familia de reacciones se encuentran las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, que se emplean principalmente para la síntesis de diversos compuestos heterocíclicos de cinco (5) miembros.¹¹

Dentro de los aspectos básicos de esta reacción, se definen dos componentes esenciales, el 1,3-dipolo y el dipolarófilo. Un 1,3-dipolo se define como una estructura **a-b-c** que contiene dos cargas, una positiva y una negativa, mientras que el dipolarófilo es la especie aceptora del dipolo, compuesta principalmente por insaturaciones ya sea de alquenos o alquinos.

Las especies 1,3-dipolares se clasifican en dos tipos. Los dipolos de tipo anión alílico, caracterizados por poseer cuatro electrones en tres orbitales p paralelos. Dentro estas especies el átomo central puede ser nitrógeno u oxígeno. El segundo tipo de especies 1,3-dipolares son los dipolos tipo propargilo, caracterizados por poseer un orbital p adicional ortogonal a los orbitales involucrados dentro de su estructura dipolar; debido a esto los electrones que entran en la reacción no se ven involucrados dentro de este orbital adicional (Esquema 5).¹²

Esquema 5. Estructuras de resonancia para los tipos de dipolo (a) alílico, (b) propargílico.



Las especies 1,3-dipolares están compuestas principalmente por elementos del grupo IV, V y VI de la tabla periódica, frecuentemente por los elementos del segundo período de estos tres grupos, característica fundamental que trae limitaciones al átomo central **b** del dipolo; las combinaciones que resultan posibles pueden hacerse con nitrógeno, carbono y oxígeno, para de esta manera formar doce (12) dipolos de tipo alílico (Figura 1) y seis (6) dipolos de tipo propargílico (Figura 2).¹³

Figura 1. Estructuras posibles de dipolos de tipo alílico.

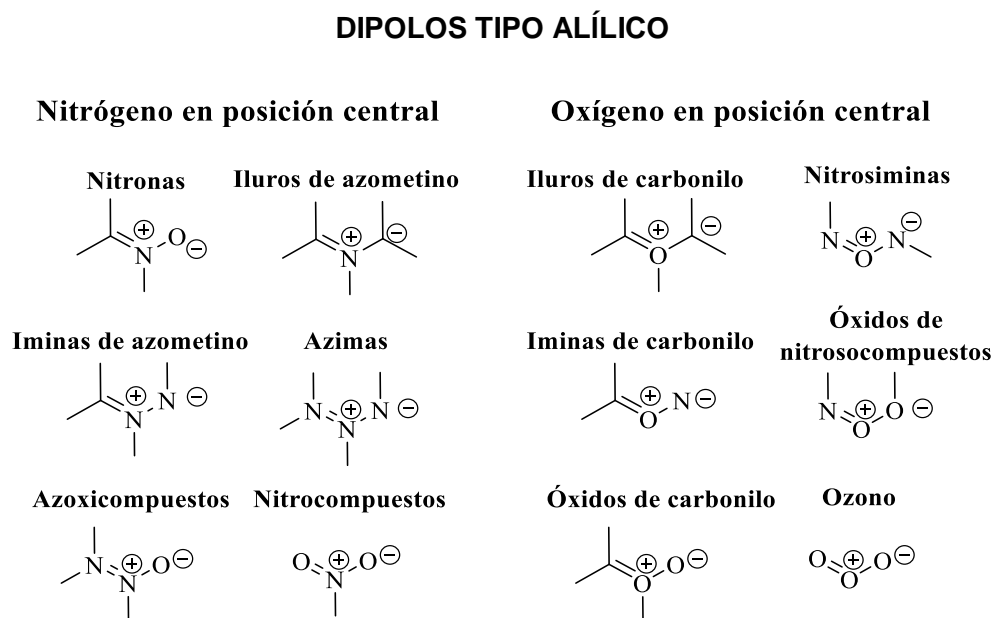
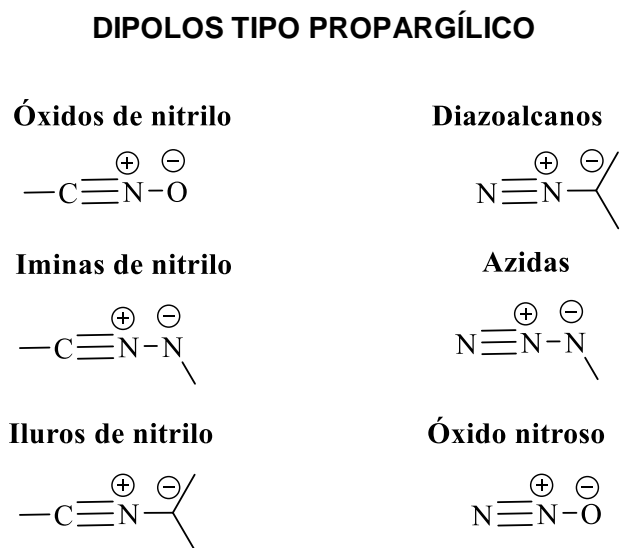
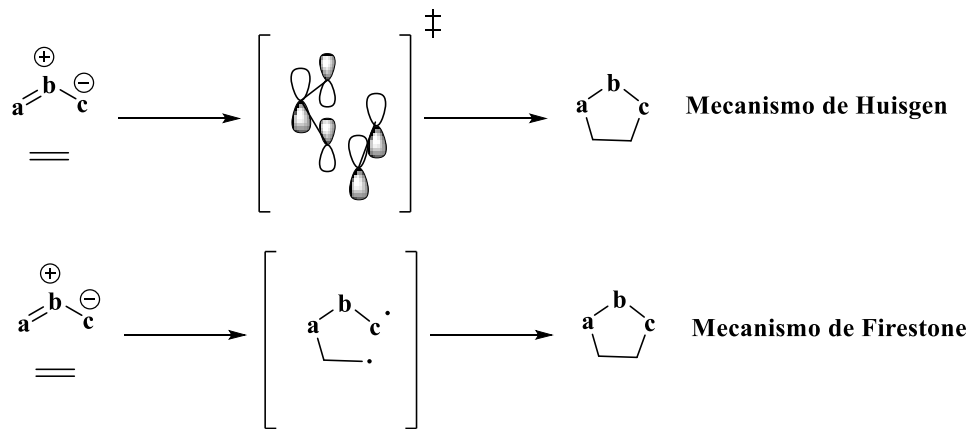


Figura 2. Estructuras posible de dipolos tipo propargílico.



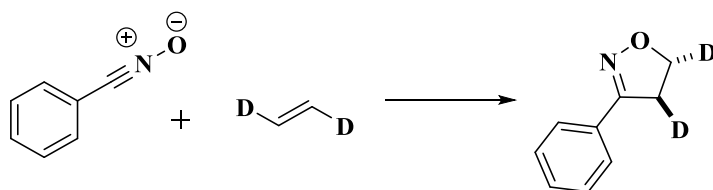
En los años 60 el mecanismo de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar fue muy controversial. Sin embargo R. Huisgen y R. Firestone propusieron dos posibles mecanismos. El primero por medio de un proceso concertado y el segundo propuso un mecanismo por medio de un proceso birradicalario (Esquema 6).

Esquema 6. Propuestas mecanísticas de Huisgen y Firestone para las reacciones 1,3 dipolares.



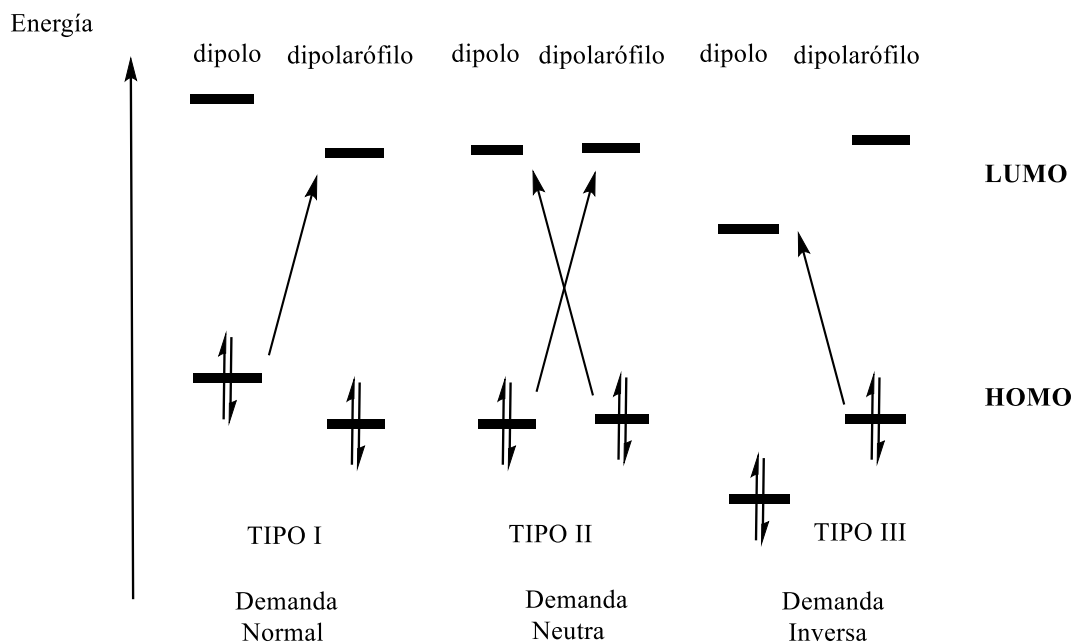
La disputa se resolvió con base a la estereoespecificidad de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, a favor de Huisgen, quien por medio de la reacción entre un óxido de benzonitrilo y etileno *trans*-dideuterado obtuvo únicamente la *trans* 4,5-dideuteroisoxazolina, descartando de esta forma el mecanismo propuesto por Firestone, que proponía la posible formación del producto *cis* (Esquema 7).^{13,14}

Esquema 7. Reacción entre óxido de benzonitrilo y etileno *trans*-dideuterado.



Debido a que finalmente se demostró que el mecanismo de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar es concertado, este proceso está controlado por las interacciones de los orbitales moleculares de frontera de los reactivos involucrados (1,3-dipolos y dipolarófilos). Las posibles interacciones son HOMO_{dipolarófilo}-LUMO_{dipolo} y HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarófilo} para dar así una clasificación de tres (3) tipos, dependiendo de las energías relativas de los orbitales moleculares de frontera (Figura 3).¹⁵

Figura 3. Interacciones entre los orbitales moleculares de frontera en la cicloadición 1,3-dipolar.



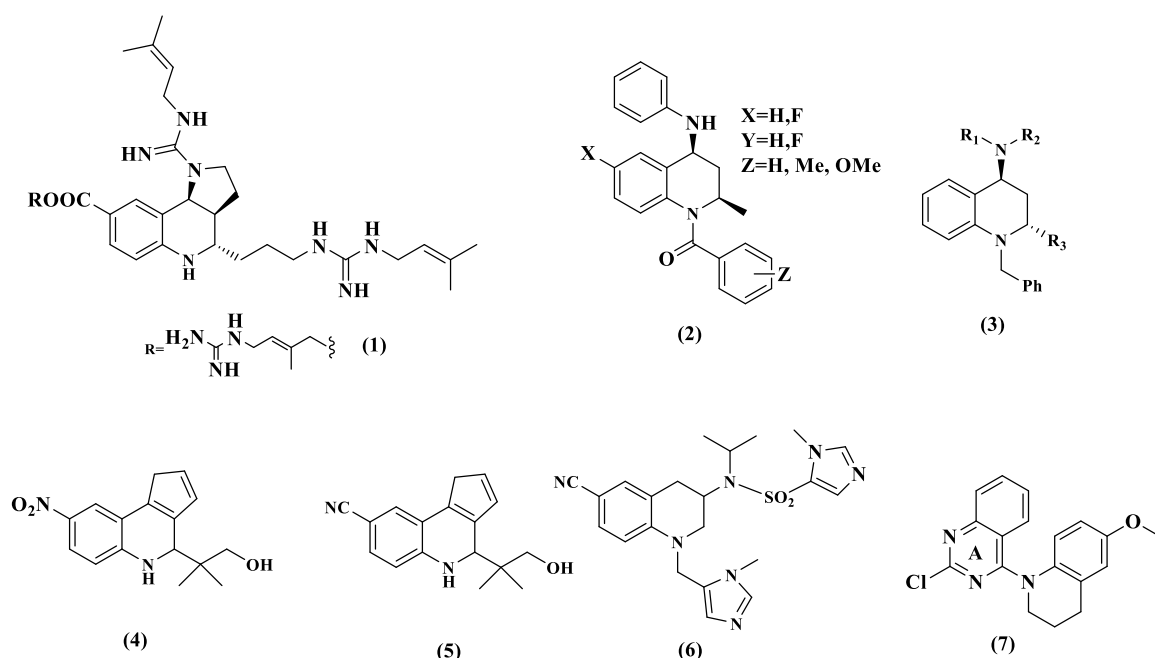
1.3. Aspectos biológicos de las 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas

Las tetrahydroquinolinas son un importante grupo de heterociclos nitrogenados que hacen parte del grupo de los alcaloides y existen en la naturaleza como productos del metabolismo secundario de plantas-¹⁶ Algunos de sus derivados han demostrado ser agentes con un alto carácter bioactivo, lo cual ha generado un gran interés dentro de la química orgánica sintética y medicinal.¹⁷ El tipo de actividad biológica asociada al núcleo de la tetrahydroquinolina la mayoría de la veces depende especialmente de la naturaleza de los grupos sustituyentes presentes en el núcleo farmacofórico.

Un compuesto muy estudiado y que presenta potente actividad biológica es la martinelina (**1**),¹⁸ una molécula capaz de inhibir receptores acoplados a proteínas G, como la bradiquinina, los α adrenérgicos,¹⁹ los muscarínicos e

histaminérgicos.²⁰ Otros andamiajes moleculares tetrahydroquinolínicos de interés biológico son las 1-benzoil tetrahydroquinolinas (**2**), las cuales participan activamente en el control de la expresión de la hormona esteroidea ecdisoma. A continuación se mencionan otras estructuras activas, incluidas las 4-amino-2-alquiltetrahydroquinolinas (**3**), núcleos capaces de inhibir la CETP, CRTH2²¹ y las tetrahydroquinolinas (**4,5**) que modulan receptores como el NR3C4 en el citoplasma.²² Además, los compuestos tetrahydroquinolínicos (**6**) y (**7**) poseen capacidad antioxidante y actividad antiparasitaria contra *Plasmodium falciparum*²³ y con actividad anticáncer en algunas líneas celulares tales como A549, KB, KBvin y DU145²⁴ respectivamente (Figura 4).

Figura 4. Compuestos tetrahydroquinolínicos con potente actividad biológica.

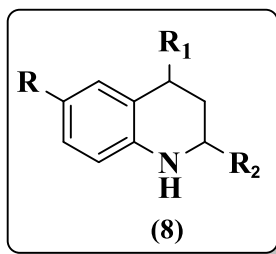


1.4. Aspectos sintéticos en la construcción del anillo de tetrahydroquinolina

Existe un importante número de rutas para acceder sintéticamente al núcleo tetrahydroquinolínico. Sin embargo en esta sección se describirán solo algunos

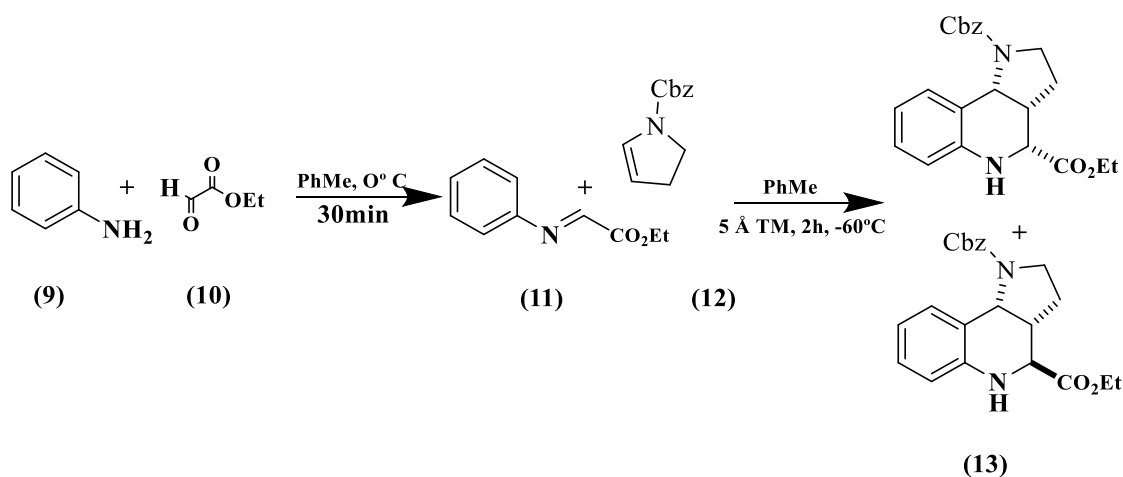
ejemplos que involucran en particular, la síntesis de tetrahydroquinolinas vía reacción de cicloadición [4+2] o Diels-Alder. De esta forma, a continuación se describen algunos ejemplos y métodos mediante los cuales se puede llevar cabo la síntesis del núcleo heterociclo **(8)** (Figura 5).

Figura 5. Núcleo de la tetrahydroquinolina 2,4,6-trisustituida.



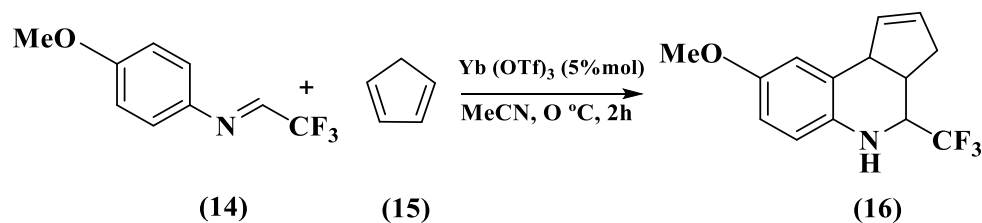
El primer método involucra el empleo de la reacción de imino Diels-Alder o reacción de Povarov, una poderosa herramienta sintética que permite acceder al núcleo tetrahydroquinolínico. Un ejemplo donde se parte desde la base de Schiff preformada es en la síntesis de los compuestos 1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos **(13)**, los cuales fueron sintetizados a través de un proceso de dos etapas. El primer paso involucra la preparación de la base de Schiff **(11)**, la cual fue obtenida a partir de la anilina **(9)** y el glioxolato de etilo **(10)**. Finalmente la anilina reacciona con el dienófilo **(12)** vía la reacción de Povarov; el producto de la reacción es una mezcla de diastereoisómeros, producto *endo* y *exo* de Diels-Alder.²⁵

Esquema 8. Síntesis de las tetrahydroquinolinas por medio de la reacción de Povarov.



Otro ejemplo de la reacción de imino Diels-Alder involucra en este caso el empleo del Yb (OTf)₃ (5%mol), ácido de Lewis que ha demostrado que puede catalizar eficientemente reacciones de cicloadición, incluida la reacción de Diels-Alder. Dicho catalizador acelera la reacción entre azadienos del tipo alquilimina (14) y dienófilos, como el ciclopentadieno (15), permitiendo obtener con muy buenos rendimientos los aducto 1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos (16). La reacción se lleva a cabo CH₃CN como disolvente (Esquema 9).²⁶

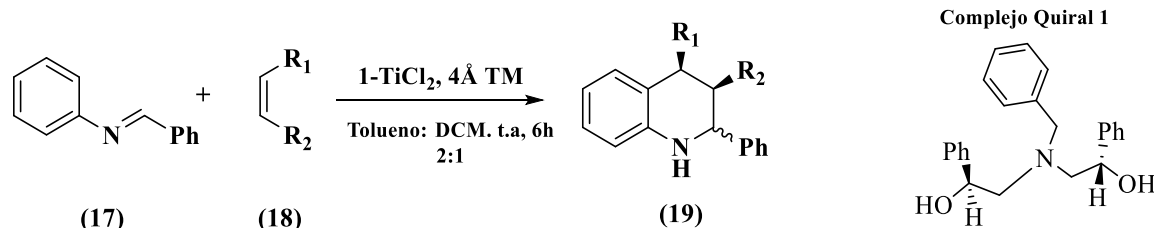
Esquema 9. Síntesis de la tetrahydroquinolina (16) catalizada por Yb(OTf)₃



Son una gran diversidad de catalizadores los que pueden catalizar a este tipo de cicloadiciones, en especial los ácidos de Lewis y sus complejos, como es el caso

del 1-TiCl₂, el cual cataliza la síntesis de las tetrahydroquinolinas deseadas incluso a temperatura ambiente. Los sustratos, como en toda reacción de Povarov clásica, son las ariliminas **(17)** y olefinas polisustituidas **(18)**, las cuales luego de reaccionar generan la correspondiente tetrahydroquinolina **(19)** (Esquema 10).²⁷

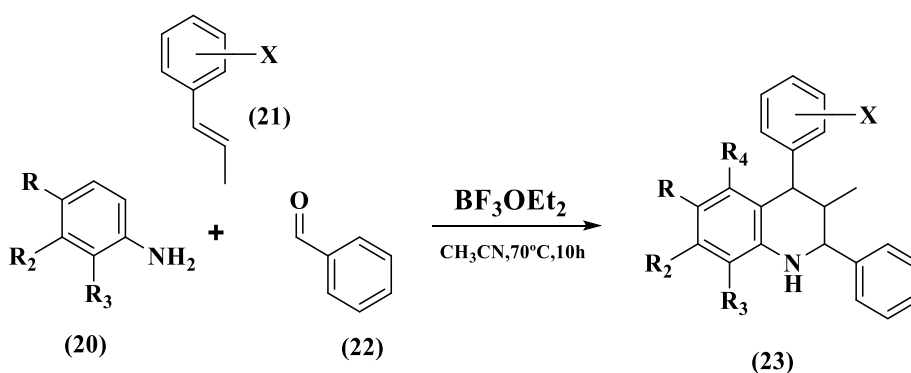
Esquema 10. Síntesis de 2-ariltetrahydroquinolinas catalizada por un complejo 1-TiCl₂.



Una parte del éxito de la reacción de imino Diels-Alder radica en que dicha reacción se puede llevar a cabo incluso empleando una metodología de tres componentes, por lo tanto esta segunda parte tratará acerca de la síntesis de tetrahydroquinolinas por esta metodología. Son muchos los ácidos de Lewis empleados en la catálisis de la reacción imino Diels-Alder de tres componentes BF₃OEt₂, BiCl₃, LiClO₄, CuCl₂, InCl₃, SbCl₃, ZrCl₄; también ácidos de Bronsted han sido reportados como catalizadores, tales como TFA, p-TsOH, KHSO₄.²⁸ La síntesis sencilla y eficiente del núcleo tetrahydroquinolínico vía reacción imino Diels-Alder de tres componentes se reportó por el LQOBio, donde empleando dieterato de trifluoruro de boro (BF₃OEt₂) como catalizador y acetonitrilo como disolvente a 70°C, se obtuvieron las respectivas 2,4-diaril tetrahydroquinolinas **(23)** a partir de las anilinas sustituidas **(20)**, propenilbencenos **(21)** y el benzaldehído **(22)**.^{29,30}

Un método muy eficiente resulta cuando se trabaja con BiCl_3 en solventes como el CH_3CN a 70°C .²⁹ En este caso las especies reaccionantes son dienófilos sencillos y aldehídos aromáticos dando así los sistemas tetrahydroquinolínicos **(23)** (Esquema 11).³⁰

Esquema 11. Síntesis de tetrahydroquinolinas 2,4-diaril sustituidas catalizada por BF_3OEt_2 y vía una reacción de tres componentes.

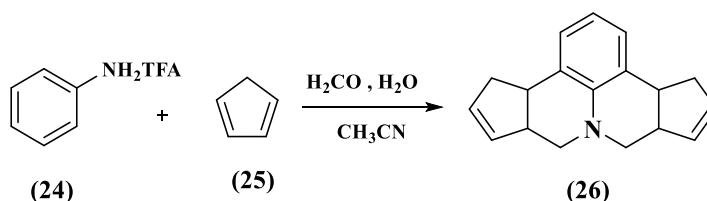


El tercer método para acceder a las tetrahydroquinolinas a través de la reacción de Diels-Alder que finalmente está relacionado en gran medida al tema de ésta investigación, involucra la reacción de imino Diels-Alder en su versión catiónica. Como se explicó en el apartado **(1.1.3)** de este trabajo, esta versión de la reacción de Diels-Alder se puede llevar a cabo por medio de tres rutas diferentes dependiendo de las especies reaccionantes (Esquema 4).

Los primeros reportes (ruta a, Esquema 4) fueron a finales de la década de los 80 por Grieco y colaboradores.³¹ En este reporte la obtención de nuevas tetrahydroquinolinas tuvo lugar a través de la formación *in situ* de derivados de iones iminio que actúan como heterodieno obtenido a partir de anilinas **(24)** y formaldehído. La interacción de estos con el ciclopentadieno **(25)** en presencia de

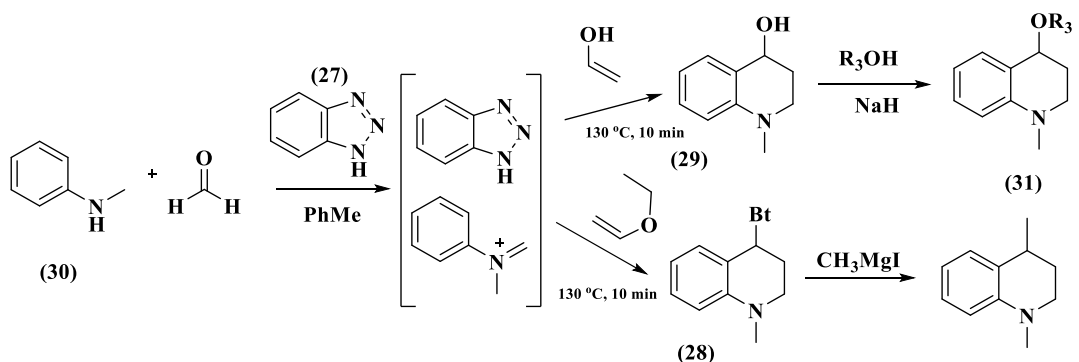
TFA y CH₃CN como disolvente, conduce a la formación de los dímeros tetrahidroquinolínicos correspondientes **(26)** (Esquema 12).

Esquema 12. Síntesis de aminas pentacíclicas vía la reacción de imino Diels-Alder catiónica.



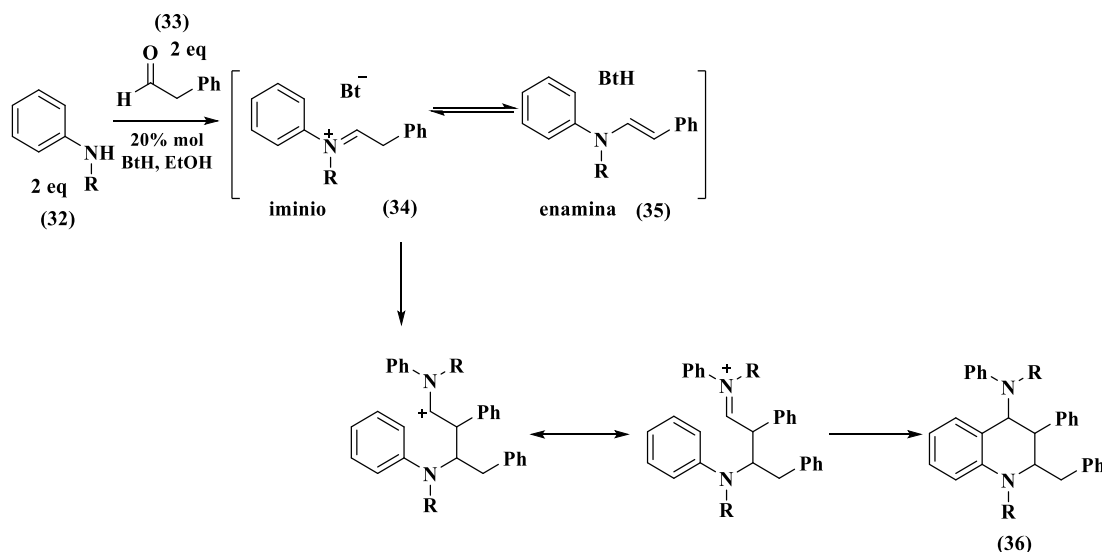
El mayor número de investigaciones y reportes, dentro de las metodologías que involucran la ruta b (Esquema 4) fueron desarrolladas por Katritzky y colaboradores, quienes utilizaron el benzotriazol (BtH) **(27)** como un auxiliar dentro de la reacción; este permite acceder a los respectivos 2-azabutadienos catiónicos y luego a las tetrahidroquinolinas *N*-sustituidas **(31)**. La reacción toma lugar luego de la interacción entre anilinas *N*-sustituidas, aldehídos (formaldehído) y vinil etil éter³² y etenol³³ como dienófilos en presencia de *p*-TsOH como catalizador (Esquema 13).

Esquema 13. Síntesis de tetrahidroquinolinas utilizando BtH como auxiliar en la reacción imino Diels-Alder catiónica.



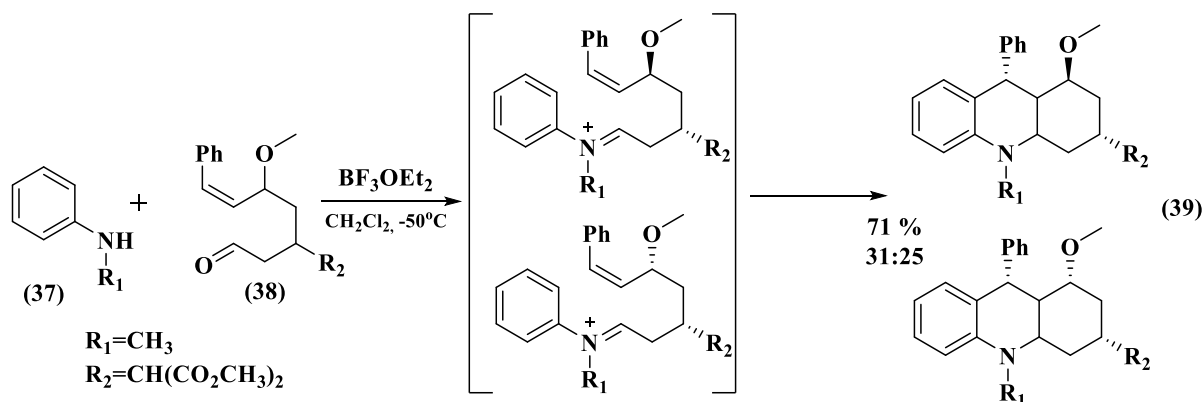
Otro grupo de investigación que realizó aportes significativos en este tipo de reacción fue el del profesor Fang,³⁴ el cual realizó una extensión a la metodología realizada por Katrytzky. La metodología consiste en utilizar *N*-alquilanilinas (**32**), aldehído bencílico (**33**) y benzotriazol. Inicialmente se forman los correspondientes iones iminio (**34**) y sus tautómeros, las enaminas en su forma E (**35**). Estos intermediarios reaccionan a través de un proceso por pasos y formación de su carbocación dando las correspondientes tetrahydroquinolinas (**36**) (Esquema 14).

Esquema 14. Síntesis de *N*-arilamino tetrahydroquinolinas utilizando como mediador el benzotriazol.



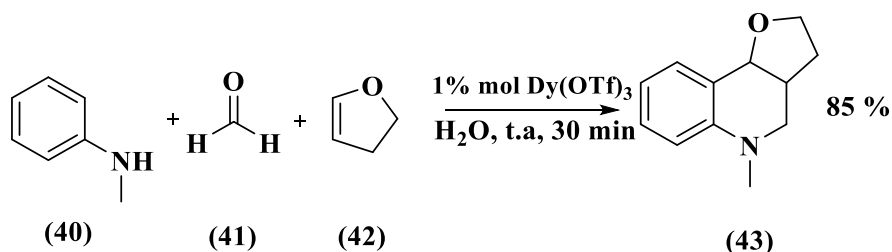
Dentro de las variantes de la reacción de Diels-Alder se han reportado casos en que ocurren procesos tipo dominó.³⁵ Un ejemplo de éste tipo de reacciones es evidente en la síntesis de las octahidroacridinas (**39**), las cuales son obtenidas a partir de las *N*-alquilanilinas (**37**) y aldehídos bifuncionales para que la reacción de imino Diels-Alder catiónica ocurra de forma intramolecular (**38**). La reacción es catalizada por BF_3OEt_2 . Dentro de este proceso se evidenciaron la efectividad y diastereoselectividad de la reacción imino Diels-Alder catiónica intramolecular (Esquema 15).

Esquema 15. Síntesis de octahidroacridinas vía reacción imino Diels-Alder intramolecular.



Un último ejemplo que extiende la metodología descrita en la ruta b (Esquema 4) es la síntesis de compuestos tetrahydroquinolínicos empleando métodos acordes a algunos de los principios de química verde. En este sentido Chen y Qian³⁶ reportaron una reacción de ciclocondensación de tres componentes entre *N*-metilanilina (40), formaldehído (41) y dihidrofurano (42) para obtener las correspondientes tetrahydroquinolinas (43) (Esquema 16). La reacción es catalizada por $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ (1% mol) y se lleva a cabo usando agua como disolvente a temperatura ambiente.

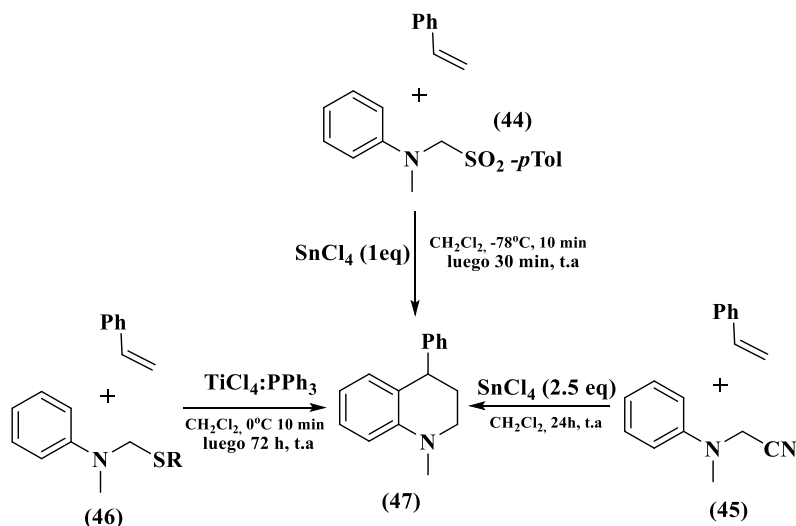
Esquema 16. Síntesis de *N*-metil tetrahydroquinolinas utilizando $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ como catalizador.



Tal como se describe en la ruta c (Esquema 4), el ión iminio (2-azadieno catiónico) puede ser creado por la pérdida *in situ* de un grupo lábil ó ionizable. Beifus y

colaboradores implementaron esta reacción, usando las α -arilaminosulfonas (**44**), los α -arilaminonitrilos (**45**) y las tiometilaminas (**46**), accediendo exitosamente con buenos rendimientos a los sistemas tetrahydroquinolínicos (**47**) (Esquema 17).^{37,38}

Esquema 17. Reacción imino Diels-Alder catiónica utilizando arilaminas con grupos lábiles.

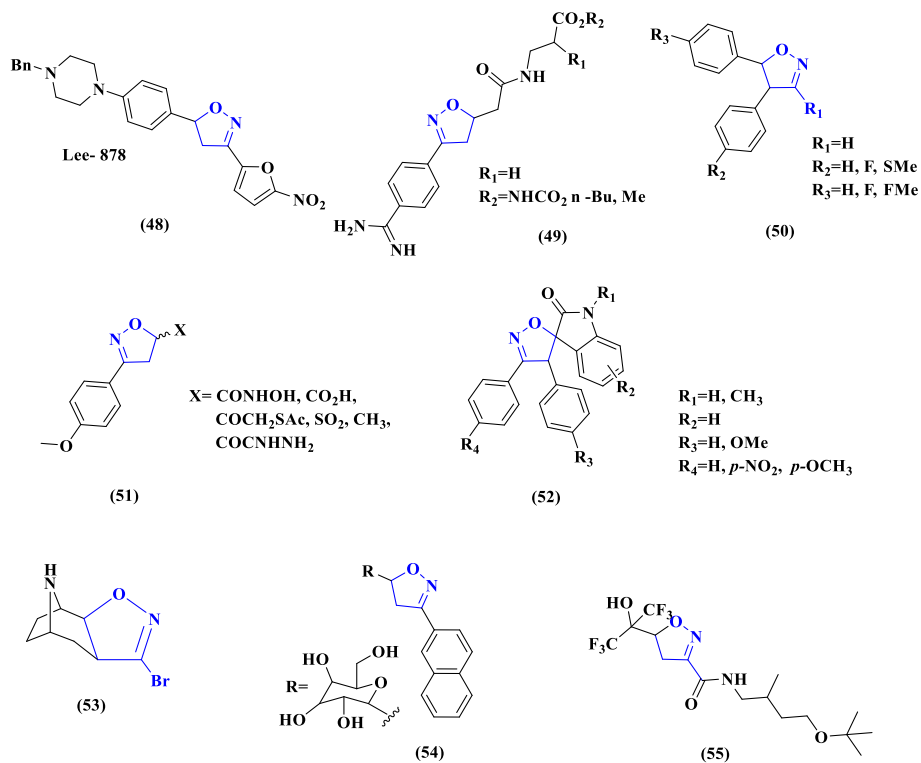


1.5. Aspectos biológicos de los núcleos isoxazolínicos

Los compuestos isoxazolidínicos son sistemas heterocíclicos de cinco miembros postulados como interesantes modelos de estudio tanto para la química orgánica como para la química medicinal. Dentro del gran número de derivados isoxazolidínicos que son agentes biológicos, se puede encontrar una gran diversidad de estructuras. La sustancia conocida como Lee-878 (**48**),³⁹⁻⁴⁰ la cual es clasificada como un potente inhibidor de *Mycobacterium tuberculosis*, que es responsable de la mayor cantidad de casos de tuberculosis en el mundo; también existen heterociclos con capacidad antagonista de la integrina $\alpha\beta_3$ (**49**),⁴¹ otros como el compuesto (**50**), que presentan actividad analgésica y antiinflamatoria.⁴² Dentro de las isoxazolininas también se encuentran algunos derivados (**51**) con actividades antibacteriales frente a *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas fluorescens* y *Xanthomonas Oryzae*.⁴³⁻⁴⁴ Otras sustancias con el núcleo isoxazolinínic han

demostrado ser importantes agentes anticáncer, al inhibir la interacción p53-MDM2 (**52**).⁴⁵ Finalmente, otros núcleos isoxazolinicos (**53**), (**54**), (**55**), son compuestos capaces de actuar como ligandos de los receptores nicotínicos, presentan actividad antidiabetes y además cardio protectora (Figura 6)⁴⁶.

Figura 6. Compuestos isoxazolinicos con un alto potencial biológico.



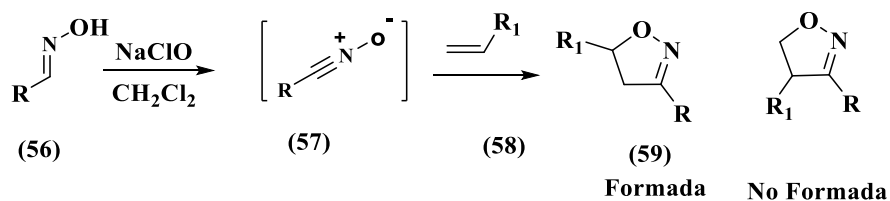
Con base en lo anteriormente expuesto, se logra evidenciar que los compuestos que presenten este núcleo isoxazolinico, son andamiajes moleculares con características biológicas relevantes que a su vez respaldan esta investigación.

1.6. Aspectos sintéticos en la construcción del sistema isoxazolina

Dentro de las diferentes rutas sintéticas existentes para acceder a este tipo de anillos heterocíclicos, se expondrá a continuación los aspectos sintéticos necesarios para acceder a la especie 1,3-dipolar de tipo óxido de nitrilo, para luego realizar la cicloadición a la olefina o dipolarófilo.⁴⁷ La importancia y diferencia de esta clase de cicloadición [4+2] radica en la forma en que se genera la especie 1,3-dipolar, ya que estas pueden ser creadas mediante reacciones de una etapa⁴⁸ o por medio de una reacción de dos pasos.⁴⁹

Para llevar a cabo la formación del 1,3-dipolo en una reacción de una etapa, se parte desde la oxima correspondiente **(56)**, la cual se hace reaccionar con hipoclorito de sodio con el objeto de acceder al óxido de nitrilo correspondiente **(57)**.⁵⁰ La especie 1,3-dipolar generada *in situ* reacciona con la olefina **(58)** (dipolarófilo) para obtener regioselectivamente el núcleo 3,5-isoxazolinico **(59)** (Esquema 18).⁵¹

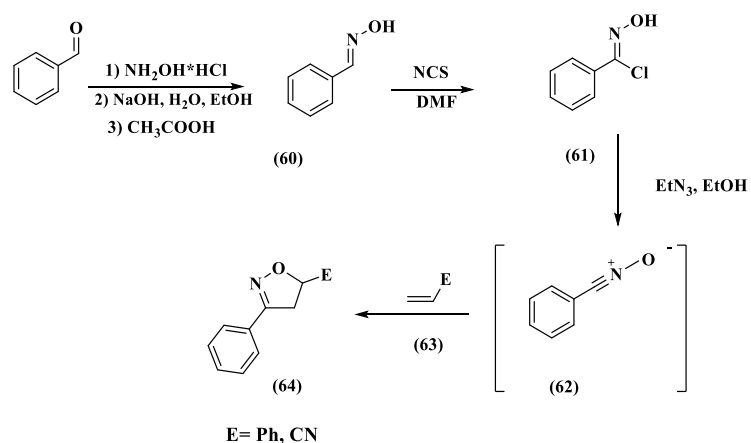
Esquema 18. Síntesis de isoxazolininas empleando óxidos de nitrilo generados *in situ*.



Otra aproximación sintética dirigida a la obtención del núcleo de la isoxazolina, se da cuando la especie 1,3-dipolar se genera a partir de la oxima correspondiente **(60)** por la acción de *N*-clorosuccinimida (NCS)⁵² o cloramina-T⁵³ en DMF^5 anhidra como disolvente. El intermediario clorado **(61)**, al ser tratado con Et_3N en etanol se convierte en el óxido de nitrilo **(62)**. El proceso de ciclación ocurre entre

el dipolo **(62)** y la olefina **(63)**, dando así el heterociclo isoxazólico **(64)** (Esquema 19).⁵⁴

Esquema 19. Síntesis de isoxazolininas mediante óxidos de nitrilo generados a partir del intermediario clorado.



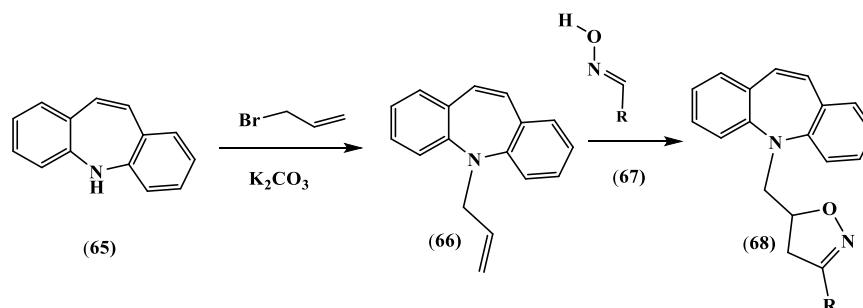
1.7. Aspectos destacados de los híbridos moleculares

Dentro del vasto número de moléculas reportadas en la literatura, existen combinaciones de dos o más sistemas, lo que hace posible la búsqueda de una sinergia de sus propiedades independientes o de sus reconocidas actividades fármaco-biológicas; a estas moléculas se les conoce como híbridos moleculares. Los híbridos moleculares son compuestos en los que se puede identificar dos o más farmacóforos distintos y se espera que la combinación de características de más de un segmento natural o sintético biológicamente activo en una sola molécula resulte en la obtención de un nuevo producto “híbrido molecular” con una actividad farmacológica pronunciada.

Varios reportes de estos andamiajes moleculares son los híbridos dibenzoazepina/isoxazolina sintetizados a partir de las dibenzoazepinas **(65)**. Para ello se realiza una *N*-alilación y luego una adición dipolar para acceder a los sistemas heterofusionados híbridos entre las dibenzoazepinas y el núcleo de

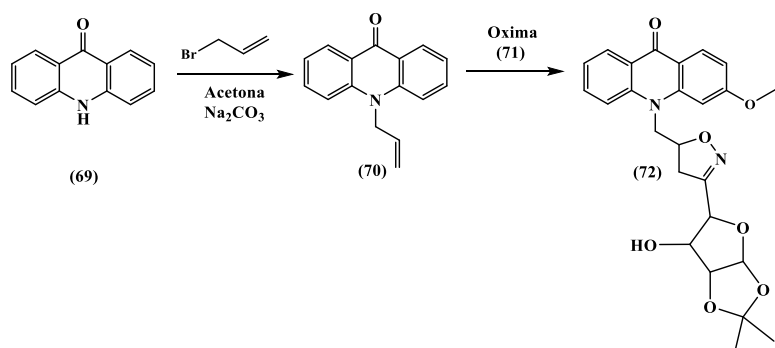
isoxazolina (**68**) (Esquema 20).⁵⁵ A este tipo de híbridos se les evaluó su actividad biológica contra células cancerígenas, mostrando buenos resultados.⁵⁶

Esquema 20. Síntesis de híbridos moleculares dibenzoazepina-isoxazolina.



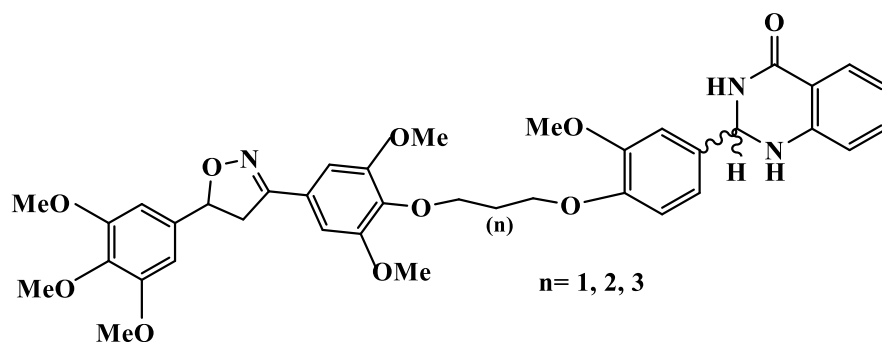
Otro ejemplo de la síntesis de híbridos moleculares de interés biológico, involucra derivados provenientes de la acrididona. En dicha síntesis, los derivados de la acridinona (**69**) inicialmente se transforman en acridinonas *N*-aliladas (**70**), para luego reaccionar con las oximas de la 1,2-*O*-isopropiliden- α -D-xilopentadialdo-1,4-furanosa (**71**), permitiendo acceder a los respectivos híbridos acridinona/isoxazolina (**72**) (Esquema 21)⁵⁷.

Esquema 21. Síntesis de híbridos moleculares acridinona-isoxazolina.



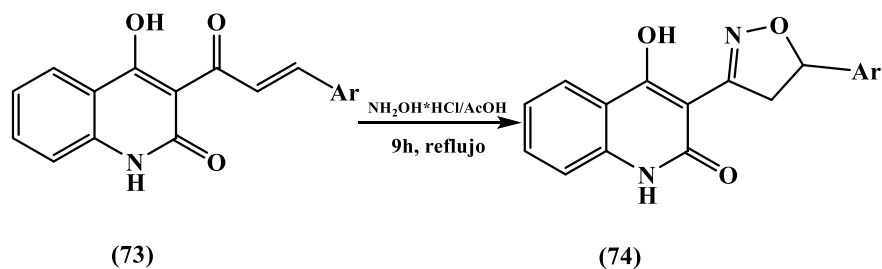
Otro caso exitoso de híbridos moleculares con actividad farmacológica relevante son las 3,5-diaril isoxazolinonas unidas a 2,3-dihidroquinazolinonas empleando como reacción clave una reacción de cicloadición 1,3-dipolar; estos híbridos demostraron una buena actividad antitumoral frente a diferentes líneas celulares (Figura 7).⁵⁸

Figura 7. Híbrido molecular dihidroquinazolinona –isoxazolina.



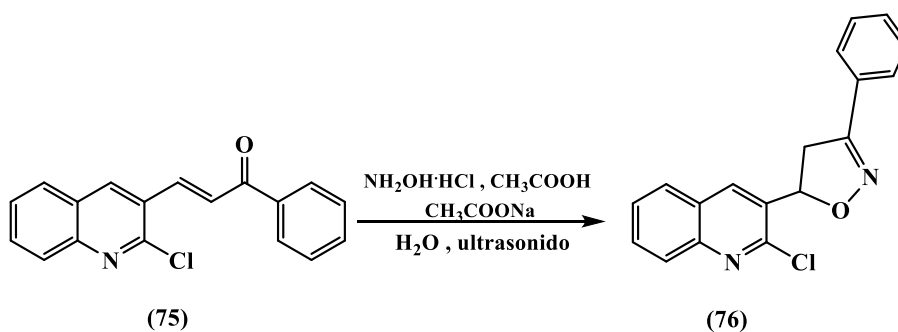
Finalmente se encuentran dos diferentes metodologías descritas en la literatura que permiten acceder a híbridos de derivados quinolínicos e isoxazolinónicos. El primer reporte describe la síntesis de una molécula de un híbrido hidroxiquinolinona/dihidroisoxazol (**74**), a partir de la hidroxiquinolinona (**73**) (Esquema 22).⁵⁹

Esquema 22. Híbrido molecular hidroxiquinolinona –isoxazolina.



El segundo y último reporte, describe la síntesis de un híbrido que guarda mayor similitud estructural con los compuestos sintetizados en el presente trabajo de investigación. El respectivo híbrido 2-cloroquinolina /isoxazolina (**76**) es obtenido a partir de la quinolina (**75**) la cual reacciona intramolecularmente vía reacción 1,3-dipolar con el fragmento olefínico, una vez el enlace carbonílico es convertido por efecto del hidrocloruro de hidroxilamina en la correspondiente oxima intermediaria (Esquema 23).⁶⁰

Esquema 23. Síntesis de híbridos moleculares 2-cloroquinolina-isoxazolina.



2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial existe un aumento de la resistencia a los fármacos disponibles comercialmente, por parte de los microorganismos patógenos que perjudican a la humanidad. La anterior es la razón que motiva la necesidad de aislar o sintetizar nuevos agentes que combatan los efectos o enfermedades producidas por dichos microorganismos. Teniendo en cuenta lo anterior se hace necesario el diseño y síntesis de nuevas sustancias más potentes, seguras y selectivas.

Los compuestos tetrahydroquinolínicos e isoxazolínicos son andamiajes moleculares que poseen importantes propiedades que contrarrestan bacterias, hongos y fitopatógenos, razón que ha generado múltiples investigaciones acerca de la síntesis, caracterización, propiedades fisicoquímicas y biológicas de estos importantes sistemas heterocíclicos. Sin embargo, es necesaria la búsqueda de nuevos y mejores modelos que sean más eficientes en la lucha contra los efectos adversos que muestran dichos microorganismos.

Con base en lo anterior, la síntesis de nuevos compuestos híbridos entre los heterociclos tetrahydroquinolina e isoxazolina, su caracterización estructural y posteriores estudios farmacológicos son de gran importancia y validez. Es por esto que el presente proyecto de investigación responderá la siguiente interrogante: ¿Será posible obtener a través de una metodología simple, eficiente y amigable con el medio ambiente los respectivos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina polifuncionalizados propuestos, vía reacción de imino Diels-Alder catiónica y la cicloadición 1,3-dipolar?

3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Desde el inicio de la síntesis orgánica hasta la actualidad, los compuestos heterocíclicos han sido la razón de un sin número de investigaciones que han

logrado mejorar algunos aspectos biológicos y diferentes tipos de actividades que estos poseen.

Tal como se puede apreciar en la literatura, los compuestos de naturaleza tetrahydroquinolínica e isoxazolínica han sido de gran interés para la química orgánica sintética, gracias a la presencia de estos en un gran número de productos naturales y en diferentes agentes postulados a posibles fármacos. Las actividades biológicas presentadas por estos sistemas heterocíclicos han incitado la búsqueda de nuevas metodologías de síntesis.

Hoy día el estudio de propiedades fisicoquímicas y de rutas sintéticas para sistemas tetrahydroquinolínicos ha conllevado un mínimo gasto de energía en su obtención y al uso de reactivos y solventes más amigables con el medio ambiente, siguiendo así los principios de la química verde. Son éstas algunas razones por las cuales el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular ha adelantado muchos trabajos destacados, junto a estudios que buscan el desarrollo de nuevas metodologías y formas de obtención y de esta manera lograr su caracterización y evaluación farmacológica.

Con base en lo anterior, la importancia de esta investigación radicó en la contribución de que se involucra el concepto de “híbridos moleculares” con el fin de acceder a andamiajes moleculares novedosos de tipo tetrahydroquinolina/isoxazolina polifuncionalizados, compuestos que potencialmente permitan combatir algunos microorganismos como parásitos, bacterias y hongos fitopatógenos, por medio de una posible sinergia o por el incremento de la bioactividad de uno de los farmacóforos.

4. HIPÓTESIS

Los estudios de los antecedente previamente mostrados y que se relacionan con la síntesis, caracterización y estudio de las propiedades farmacológicas de los

compuestos tetrahydroquinolina e isoxazolininas, dan a conocer que dichos sistemas heterocíclicos son modelos atractivos en la búsqueda de moléculas bioactivas, que pueden ser empleados para el tratamiento de algunas enfermedades; por tanto, esta investigación permitió sintetizar nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolinina, empleando reacciones y metodologías clásicas que incluyen las reacciones imino Diels-Alder catiónica y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Así mismo, dichas estructuras y sus precursores tetrahydroquinolínicos *N*-alilados podrían poseer actividades contra diferentes bacterias, y hongos fitopatógenos por lo que todos los compuestos sintetizados en esta investigación serán enviados a laboratorios especializados para la determinación de su actividad biológica.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar y elucidar estructuralmente híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolinina polifuncionalizados, utilizando metodologías simples eficientes a través de las reacciones de cicloadición de imino Diels-Alder catiónica y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Sintetizar y caracterizar las nuevas *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas vía reacción imino Diels-Alder catiónica de tres componentes, utilizando como precursores *N*-alilanilinas preformadas, formaldehído y *N*-vinilpirrolidona.

- Obtener diferentes ariloximas metoxilofuncionalizadas, precursores importantes para la formación *in situ* de la especie dipolar, en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.
- Preparar los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina polifuncionados a partir de las nuevas *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas y las diferentes arilaldoximas metoxilofuncionalizadas, mediante la reacción 1,3-dipolar.
- Caracterizar los híbridos moleculares obtenidos por medio de espectroscopía IR, RMN mono y bidimensional y espectrometría de masas.
- Preparar muestras significativas de los productos heterofusionados para enviar a diferentes ensayos *in vitro*, especialmente antibacteriales y fitopatógenos.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Materiales y reactivos

El control de las reacciones y el análisis preliminar de la pureza de cada compuesto obtenido fue monitoreado por cromatografía en capa delgada (CCD) con placas cromatográficas de sílica gel PF₂₅₄ en hojas de aluminio marca MERCK. Cada patrón de elución en las cromatoplasas se reveló mediante el uso de una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a 366 nm o 254 nm. Los reactivos empleados para la síntesis de cada una de las moléculas fueron obtenidos a través de compañías Merck y Aldrich y utilizados sin purificaciones adicionales. Los disolventes usados en las reacciones y durante la purificación de los respectivos productos fueron destilados y secados previamente a su uso.

La separación y purificación de cada compuesto se realizó mediante cromatografía en columna (CC) utilizando como soporte sólido gel de sílice (60-120 mesh) y como eluyentes se emplearon mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo en proporciones necesarias.

Equipos

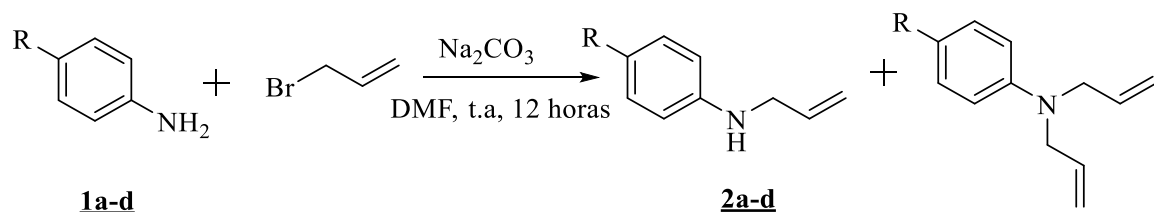
La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se realizó mediante distintas técnicas instrumentales. Los espectros infrarrojo (IR) fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro BRUKER tensor 27 con celda BRUKER platinum ATR. Las observaciones se registraron en la escala de número de onda cm^{-1} . Los espectros de masas realizaron mediante inyección directa de los compuestos (solubilizados en MeOH) a un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (ESI) y analizador de trampa iónica (IT). El equipo operó en modo Full scan positivo a 300 °C de temperatura y 4500 V en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8 L/min y presión de 30 psi. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ¹H, ¹³C, COSY, HSQC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER Ultrashield-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente y como referencia.

6.1. Obtención de las *N*-alilililinas (**2a-d**).

Metodología General

En un balón fondo redondo de 50 mL, se disolvieron (10 mmol) de la correspondiente anilina **1a-d**, en 10 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF) anhidra. Luego se adicionaron (24 mmol) de carbonato de sodio (Na_2CO_3) y por medio de agitación moderada, se dejó homogenizar completamente la mezcla. La mezcla de reacción se llevó a un baño de hielo a una temperatura de 0°C , durante diez (10) minutos. Alcanzada esta temperatura se procedió a adicionar, gota a gota y durante cinco (5) minutos, el bromuro de alilo (10 mmol). Terminada la adición, la masa de reacción se dejó bajo agitación constante toda la noche y a temperatura ambiente. El monitoreo por medio de cromatografía en capa fina (CCF) señaló el fin de la reacción. La mezcla fue diluida en agua (70 mL) y extraída con acetato de etilo (5 x 25 mL). La fase orgánica se recogió sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y el disolvente fue retirado a presión reducida. El crudo de extracción fue purificado por medio de Cromatografía en Columna (CC), utilizando como eluyente éter de petróleo y mezclas de éter de petróleo/ acetato de etilo (80:1, 60:1) para asegurar un aumento gradual de la polaridad. Las respectivas mono *N*-alilililinas **2a-d** fueron aisladas y purificadas como aceites amarillos muy poco viscosos (Esquema 24).

Esquema 24. Obtención de la *N*-alilililinas **2a-d**.



Comp. <u>2</u>	R
a	H
b	CH ₃
c	OCH ₃
d	Cl

N-alilnilina (**2a**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de anilina **1a** (2.00 g, 22 mmol), carbonato de sodio (5.4 g, 52 mmol) y bromuro de alilo (2.6 g, 1.86 mL, 22 mmol), en 12 mL de DMF anhidra. Después de 10 h. de agitación a temperatura ambiente y su respectiva purificación por cromatografía en columna, se obtuvieron 1.54 g (11.6 mmol) del producto de monoalilación **2a**, como un aceite amarillo poco viscoso, con rendimiento del 54%. Fórmula molecular: C₉H₁₁N (p.m., 133 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 3412_(u NH), 1642_(u C=C), 1507_(u -C=C Ar), 919_(γ =CH).

N-alil-4-metilanilina (**2b**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 4-metilanilina **1b** (2.00 g, 19 mmol), carbonato de sodio (4.8 g, 45 mmol) y bromuro de alilo (2.2 g, 1.6 mL, 19 mmol), en 11 mL de DMF anhidra. Después de 9 h. de agitación a temperatura ambiente y su respectiva purificación por cromatografía en columna, se obtuvieron 1.51 g (10.3 mmol) del producto de monoalilación **2b**, como un aceite amarillo poco viscoso, con rendimiento del 55%. Fórmula molecular: C₁₀H₁₃N (p.m., 147 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 3405_(u NH), 1641_(u C=C), 1517_(u C=C Ar), 916_(γ =CH).

N-alil-4-metoxianilina (**2c**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 4-metoxianilina **1c** (2.00 g, 16 mmol), carbonato de sodio (4.1 g, 39 mmol) y bromuro de alilo (2.0 g, 1.4 mL, 16 mmol), en 14 mL de DMF anhidra. Después de 8 h. de agitación a temperatura ambiente y su respectiva purificación por cromatografía en columna, se obtuvieron 1.37 g (8.4 mmol) del producto de monoalilación **2c**, como un aceite amarillo poco viscoso, con rendimiento del 52%. Fórmula molecular: C₁₀H₁₃NO (p.m., 163 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 3400_(ν NH), 1644_(ν C=C), 1505_(ν C=C Ar), 910_(ν =CH).

N-alil-4-cloroanilina (**2d**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de la 4-cloroanilina **1d** (2.00 g, 16 mmol), carbonato de sodio (3.9 g, 37mmol) y bromuro de alilo (1.8g, 1.3 mL, 16 mmol), en 15 mL de DMF anhidra. Después de 12 h. de agitación a temperatura ambiente y su respectiva purificación por cromatografía en columna, se obtuvieron 1.52 g (9.1 mmol) de producto de monoalilación **2d** como un aceite amarillo poco viscoso, con rendimiento del 58%. Fórmula molecular: C₉H₁₀ClN (p.m., 167 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 3396_(ν NH), 1641_(ν -C=C), 1510_(ν -C=C Ar), 916_(ν =CH).

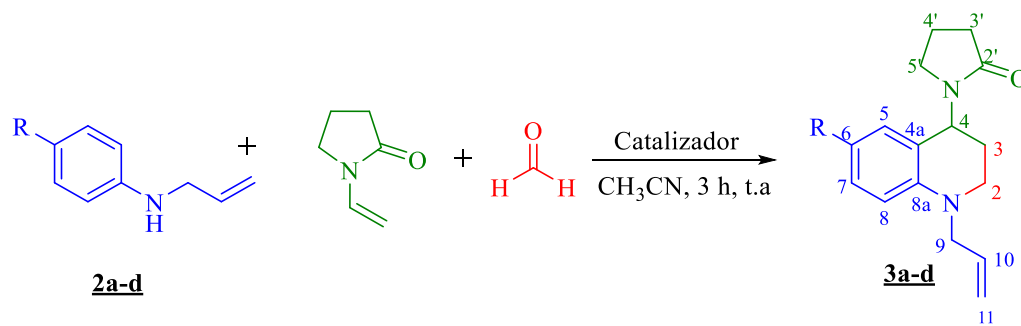
6.2. Síntesis de las *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**3a-d**).

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL, se disolvieron (10 mmol) de las correspondientes *N*-alil-anilinas **2a-d**, en 5 mL de acetonitrilo anhidro (CH₃CN). Luego se adicionaron (11 mmol) de formalina (CH₂O en metanol 37%) y por medio

de agitación moderada, se dejó homogenizar la mezcla. Pasados 15 minutos se adicionó el catalizador ácido (al 20% mol) también disuelto en 5 mL de acetonitrilo anhidro. Luego de 25 minutos de agitación vigorosa, se adicionaron (15 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona (NVP) disuelta en acetonitrilo. Terminada la adición, la mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente, atmósfera abierta y bajo agitación constante durante 4 h. Terminado el tiempo de reacción, según indicó cromatografía en capa fina (CCF), se adicionaron 30 mL de agua a la mezcla y se extrajo la solución con acetato de etilo (4 x 20 mL). La fase orgánica se recogió sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄) y el disolvente fue retirado a presión reducida. El crudo de extracción fue purificado por medio de Cromatografía en Columna (CC), utilizando como eluyente mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo, para la obtención de las *N*-alil tetrahydroquinolinas **3a-d** puras (Esquema 25).

Esquema 25. Síntesis de las *N*-alil tetrahydroquinolinas **3a-d**.



Comp. 3	R
a	H
b	CH ₃
c	OCH ₃
d	Cl

N-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**3a**).

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.5 g (3.8 mmol) de la *N*-alil-anilina **2a**, 0.33 g (4.1 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.62 g (5.6 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, empleando 0.14 g de ácido *p*-toluenosulfónico (20% mol) en 15 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente. Después de purificación por cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite amarillo, con rendimiento del 80%. Fórmula molecular: C₁₆H₂₀N₂O (p.m., 256 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 1668_(ν C=O), 1605_(ν -C=C), 1510_(ν C=C Ar), 910_(ν =CH)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31-7.28 (1H, m, 6-H), 7.12 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 7-H), 7.04-7.07 (1H, m, 5-H), 6.60 (1H, dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 8-H), 5.84 (1H, ddt, *J* = 17.1, 10.0, 4.9 Hz, 10-H), 5.38 (1H, q, *J* = 7.2 Hz, 4-H), 5.21-5.13 (2H, m, 9-H), 3.93-3.90 (2H, m, 11-H), 3.45-3.37 (1H, m, 2-H_a), 3.35-3.30 (1H, m, 2-H_b), 3.30-3.25 (1H, m, 5'-H_a), 3.05-2.97 (1H, m, 5'-H_b), 2.44-2.32 (2H, m, 3'-H), 1.99-1.84 (2H, m, 4'-H), 1.49- 1.43 (2H, m, 3-H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.5, 147.9, 133.9, 128.6, 127.9, 123.8, 118.2, 116.1, 112.1, 52.8, 48.4, 46.4, 42.3, 31.7, 18.1, 16.5.

ESI-EM (*m/z*, %): 257 [M+H]⁺, 279 [M+Na]⁺, 535 [2M+Na]⁺, 172 [(M+H)-C₄H₆NO]⁺.

N-alil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**3b**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.5 g (3.4 mmol) de la *N*-alil-4-metil-anilina **2b**, 0.30 g (3.7 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.57 g (5.1 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona; empleando 0.13 g de ácido *p*-toluenosulfónico (20% mol) en 15 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente. Después de purificación por cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite rojo oscuro, con rendimiento del 77 %. Fórmula molecular: C₁₇H₂₂N₂O (p.m., 270 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 1674_(ν C=O), 1617_(ν -C=C), 1506_(ν -C=C Ar), 917_(ν =CH)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.69 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 7-H), 6.58 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 5-H), 6.46 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 8-H), 5.81 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.2 Hz, 10-H), 5.33 (1H, dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 4-H), 5.20-5.12 (2H, m, 11-H), 3.85 (1H, ddt, *J* = 17.3, 4.9, 1.8 Hz, 9-H_a), 3.80 (1H, ddt, *J* = 17.3, 4.9, 1.8 Hz, 9-H_b), 3.37-3.30 (1H, m, 2-H_a), 3.26-3.18 (2H, m, 2-H_b, 5'-H_a), 3.17-3.10 (1H, m, 5'-H_b), 2.52-2.37 (2H, m, 3'-H), 2.17 (3H, s, 6-CH₃), 2.13-2.04 (2H, m, 3-H), 2.03-1.94 (2H, m, 4'-H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.5, 143.9, 133.3, 129.2, 128.3, 125.5, 119.4, 116.5, 112.2, 54.1, 48.1, 47.1, 43.9, 31.6, 26.9, 20.4, 18.8.

ESI-EM (m/z, %): 271 [M+H]⁺, 293 [M+Na]⁺, 563 [2M+Na]⁺, 186 [(M+H)-C₄H₆NO]⁺.

N-alil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**3c**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.5 g (3.1 mmol) de la *N*-alil-4-metoxianilina **2c**, 0.27 g (3.4 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.51 g (4.6 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona; empleando 0.116 g de ácido *p*-toluenosulfónico (20% mol) en 15 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente. Después de purificación por cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite amarillo rojizo, con rendimiento del 84%. Fórmula molecular: C₁₇H₂₂N₂O₂ (p.m., 286 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 1662_(ν C=O), 1597_(ν -C=C), 1503_(ν -C=C Ar), 923_(ν =CH)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.69 (1H, dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 7-H), 6.58 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 8-H), 6.46 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, 5-H), 5.82 (1H, ddt, *J* = 17.1, 10.4, 5.3 Hz, 10-H), 5.36 (1H, dd, *J* = 9.4, 5.6 Hz, 4-H), 5.20-5.12 (2H, m, 11-H), 3.85 (1H, ddt, *J* = 17.2, 5.0, 1.7 Hz, 9-H_a), 3.80 (1H, ddt, *J* = 17.2, 5.0, 1.7 Hz, 9-H_b), 3.70 (3H, s, 6-CH₃O), 3.35-3.27 (1H, m, 2-H_a), 3.26-3.19 (2H, m, 2-H_b, 5'-H_a), 3.18-3.12

(1H, m, 5'-H_b), 2.52-2.35 (2H, m, 3'-H), 2.11-2.04 (2H, m, 3-H), 2.03-1.92 (2H, m, 4'-H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.7, 151.3, 140.5, 133.5, 121.0, 116.6, 114.1, 113.7, 113.3, 55.8, 54.5, 48.2, 47.3, 43.6, 31.5, 26.8, 18.3.

ESI-EM (m/z, %): 287 [M+H]⁺, 309 [M+Na]⁺, 595 [2M+Na]⁺, 202 [(M+H)-C₄H₆NO]⁺.

N-alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**3d**).

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.5 g (3.0 mmol) de la *N*-alil-4-cloroanilina **2d**, 0.26 g (3.3 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.50 g (4.5 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona; empleando 0.113 g de ácido *p*-toluenosulfónico (20% mol) en 15 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente. Después de purificación por cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite rojo, con rendimiento del 93%. Fórmula molecular: C₁₆H₁₉N₂OCl (p.m., 290 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 1673_(u C=O), 1596_(u -C=C), 1495_(u -C=C Ar), 919_(v =CH)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.01 (1H, ddd, *J* = 8.9, 2.6, 0.7 Hz, 7-H), 6.79 (1H, dd, *J* = 2.6, 1.0 Hz, 5-H), 6.48 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 8-H), 5.78 (1H, ddt, *J* = 15.8, 10.9, 5.2 Hz, 10-H), 5.34 (1H, dd, *J* = 9.6, 5.4 Hz, 4-H), 5.19-5.11 (2H, m, 11-H), 3.87 (1H, ddt, *J* = 17.2, 5.0, 1.7 Hz, 9-H_a), 3.80 (1H, ddt, *J* = 17.2, 5.0, 1.7 Hz, 9-H_b), 3.44-3.37 (1H, m, 2-H_a), 3.28-3.24 (1H, m, 2-H_b), 3.24-3.20 (1H, m, 5'-H_a), 3.19-3.12 (1H, m, 5'-H_b), 2.57-2.42 (2H, m, 3'-H), 2.16-2.04 (2H, m, 3-H), 2.04-1.94 (2H, m, 4'-H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.7, 144.5, 132.6, 128.4, 127.1, 121.1, 120.9, 116.7, 113.2, 54.3, 47.9, 47.3, 43.6, 31.4, 26.4, 18.5.

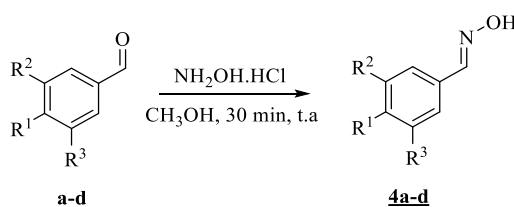
ESI-EM (m/z, %): 291[M+H]⁺, 313 [M+Na]⁺, 603 [2M+Na]⁺, 206 [(M+H)-C₄H₆NO]⁺.

6.3. Obtención de las aril-aldoximas metóxilo funcionalizadas (4a-d).

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL, se adicionaron (10 mmol) del aril-aldehído respectivo disuelto en 5 mL de metanol (CH₃OH) y 5 minutos después se adicionaron (11 mmol) de carbonato de sodio (Na₂CO₃) junto con otros 10 mL de metanol. La mezcla se dejó bajo agitación vigorosa a temperatura ambiente. Luego de 5 minutos de agitación, se adicionaron (11 mmol) de hidrocloreuro de hidroxilamina (NH₂OH.HCl) disueltos en metanol. El final de la reacción se monitoreó por medio de cromatografía en capa fina (CCF) y se procedió a la eliminación del metanol a presión reducida. Luego se adicionaron 30 mL de agua al crudo de reacción y se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se recogió sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente fue retirado a presión reducida. Los crudos obtenidos no fueron sometidos a ningún proceso de purificación, debido a que eran compuestos sólidos y estables y con un porcentaje de conversión a la respectiva aldoxima muy alto (indicado por CCF).

Esquema 26. Obtención de las aril aldoximas metóxilo funcionalizadas 4a-d.



Comp. 4	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	H
b	OCH ₃	H	H
c	OCH ₃	OCH ₃	H
d	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃

Aldoxima del Benzaldehído (4a)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 1.0 g (9.4 mmol) de benzaldehído, 0.72 g (10.3 mmol) de hidrocloreuro de hidroxilamina y 1.10 g (10.3 mmol) de carbonato de sodio, después de la extracción el compuesto fue aislado sin purificación adicional. Fórmula molecular: C₇H₇NO (p.m., 121 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 3282_(u OH), 1632_(u C=N), 1302_(v OH), 947_(u N-OH)

Aldoxima del 4-metoxibenzaldehído (4b)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 1.0 g (7.4 mmol) de 4-metoxibenzaldehído, 0.56 g (8.1 mmol) de hidrocloreuro de hidroxilamina y 0.86 g (8.1 mmol) de carbonato de sodio, después de la extracción el compuesto fue aislado sin purificación adicional. Fórmula molecular: C₈H₉NO₂ (p.m., 151 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 3262_(u OH), 1602_(u C=N), 1302_(v OH), 948_(u N-OH)

Aldoxima del 3,4-dimetoxibenzaldehído (4c)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 1.0 g (6.0 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído, 0.46 g (6.6 mmol) de hidrocloreuro de hidroxilamina y 0.70 g (6.6 mmol) de carbonato de sodio, después de la extracción el compuesto fue aislado sin purificación adicional. Fórmula molecular: C₉H₁₁NO₃ (p.m., 181 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 3444_(u OH), 1601_(u C=N), 1338_(v OH), 939_(u N-OH)

Aldoxima del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (4d)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 1.0 g (5.1 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, 0.39 g (5.6 mmol) de hidrocloreuro de hidroxilamina y 0.6 g (5.6 mmol) de carbonato de sodio, después de la extracción

el compuesto fue aislado sin purificación adicional. Fórmula molecular: C₁₀H₁₃NO₄ (p.m., 211 g/mol).

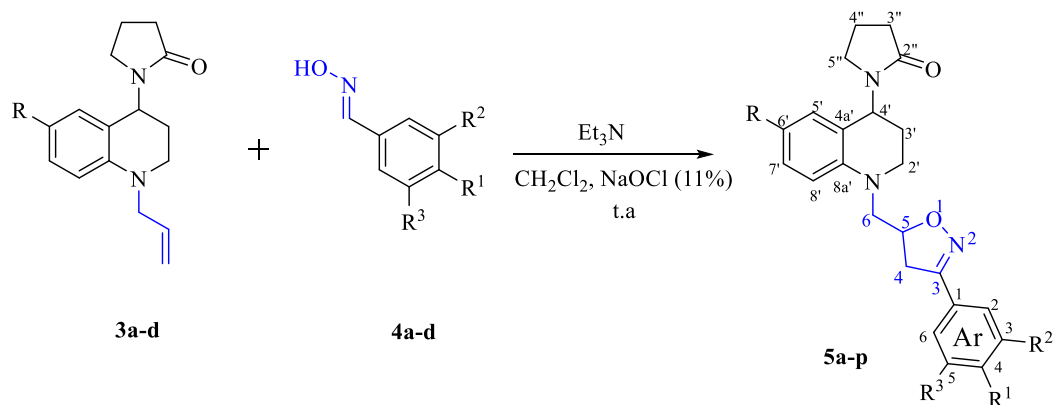
IR (ATR) (cm⁻¹): 3258_(ν OH), 1624_(ν C=N), 1328_(ν OH), 937_(ν N-OH)

6.4. Obtención de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina (5a-p).

Metodología general

En un balón de 50 mL de capacidad, se adicionó (10 mmol) de la correspondiente *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**3a-d**) disuelta en 5 mL de diclorometano (DCM), junto con (20 mmol) de la correspondiente aril aldoxima metoxilo funcionalizada (**4a-d**). La mezcla se puso en agitación vigorosa por 5 minutos, cumplido el tiempo fueron adicionados (10 mmol) de trietilamina (Et₃N) y se procedió a enfriar la masa de reacción a 0 °C en baño de hielo. Cuando se alcanzó la temperatura indicada, se adicionaron gota a gota 5 mL de una solución de hipoclorito de sodio (NaOCl) al 11%. La reacción fue llevada a temperatura ambiente. Se determinó el final de la reacción por medio de cromatografía en capa fina (CCF). Terminada la reacción se adicionaron 25 mL de agua y se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se recogió sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) anhidro y el solvente fue retirado a presión reducida. El crudo de extracción fue purificado por medio de cromatografía en columna (CC), utilizando como eluyente mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo, para la obtención de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina **5a-p** purificados (Esquema 27).

Esquema 27. Obtención de los híbridos tetrahydroquinolina/isoxazolina **5a-p**.



Comp <u>5</u>	R	R ¹	R ²	R ³	Comp <u>5</u>	R	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	H	H	i	OCH ₃	H	H	H
b	H	OCH ₃	H	H	j	OCH ₃	OCH ₃	H	H
c	H	OCH ₃	OCH ₃	H	k	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
d	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	l	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
e	CH ₃	H	H	H	m	Cl	H	H	H
f	CH ₃	OCH ₃	H	H	n	Cl	OCH ₃	H	H
g	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	o	Cl	OCH ₃	OCH ₃	H
h	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	p	Cl	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃

*3-fenil-5-[(4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol (**5a**)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.3 g (1.2 mmol) de la *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3a**, 0.12 g (1.2 mmol) de trietilamina, 0.28 g (2.4 mmol) de aril aldoxima **4a** y 5 mL de hipoclorito de sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite amarillo viscoso y como una mezcla de

diastereoisómeros relación 51:49, con rendimiento del 74%. Fórmula molecular: $C_{23}H_{25}N_3O_2$ (p.m., 376 g/mol).

IR (ATR) (cm^{-1}): 1664_(u C=O), 1605_(u C=N), 1502_(u -C=C Ar), 1357_(u N-O)

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.63-7.59 (4H, m, 2- H_{Ar} , 6- H_{Ar}), 7.42-7.33 (6H, m, 3- H_{Ar} , 4- H_{Ar} , 5- H_{Ar}), 7.31-7.27 (2H, m, 6'-H), 7.16 (2H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 7'-H), 7.07 (2H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 5'-H), 6.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 8'-H), 5.41 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, 4'-H), 4.89-4.82 (1H, m, 5- H^a), 4.81-4.72 (1H, m, 5- H^b), 3.59-3.42 (8H, m, 6- H_a , 6- H_b , 2'- H_a , 2'- H_b), 3.37-3.16 (6H, m, 4- H_a , 4- H_b , 5''- H_b), 3.06-2.98 (2H, m, 5''- H_a), 2.47-2.38 (4H, m, 3''-H), 2.02-1.90 (4H, m, 4''-H), 1.53-1.49 (4H, m, 3'-H).

Diastereoisómero α

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 174.70, 156.73, 146.25, 138.32, 131.55, 130.17, 129.33, 128.8 (2C), 126.80 (2C), 126.48, 126.27, 111.60, 80.00, 57.92, 48.32, 47.0, 42.40, 38.30, 31.10, 17.60, 16.48.

Diastereoisómero β

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 174.70, 156.68, 146.21, 138.08, 131.55, 130.14, 129.30, 128.8 (2C), 126.80 (2C), 126.51, 126.30, 111.60, 80.00, 57.41, 48.28, 47.0, 42.40, 38.30, 31.10, 17.60, 16.42.

ESI-EM (m/z , %): 377 $[M+H]^+$, 398 $[M+Na]^+$, 414 $[M+K]^+$, 763 $[2M+Na]^+$, 291 $[(M+H)-C_4H_6NO]^+$, 160 $[(M+H)-C_{13}H_{15}N_2O]^+$.

*3-(4-metoxifenil)-5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol (**5b**)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.3 g (1.2 mmol) de la *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3a**, 0.12 g (1.2 mmol) de trietilamina, 0.35 g (2.4 mmol) de aril aldoxima **4b** y 5 mL hipoclorito de

sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite amarillo viscoso y como una mezcla de diastereoisómeros relación 56:44, con rendimiento del 64%. Fórmula molecular: $C_{24}H_{27}N_3O_3$ (p.m., 406 g/mol).

IR (ATR) (cm^{-1}): 1668_(u C=O), 1608_(u C=N), 1512_(u -C=C Ar), 1355_(u N-O)

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.63-7.58 (4H, m, 2- H_{Ar} , 6- H_{Ar}), 7.24-7.20 (2H, m, 6'-H), 7.04 (2H, dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 7'-H), 6.93-6.87 (4H, m, 3- H_{Ar} , 5- H_{Ar}), 6.76 (2H, dd, $J = 7.8, 2.6$ Hz, 5'-H), 6.58 (2H, dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 8'-H), 5.34 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, 4'-H), 5.21-5.11 (2H, m, 5-H), 3.82 (3H, s, OCH_3^{α}), 3.81 (3H, s, OCH_3^{β}), 3.60-3.23 (14H, m, 6- H_a , 6- H_b , 2'- H_a , 2'- H_b , 4- H_a , 4- H_b , 5''- H_b), 3.10-3.01 (2H, m, 5''- H_a), 2.51-2.42 (4H, m, 3''-H), 2.08-1.97 (4H, m, 4''-H), 1.58-1.52 (4H, m, 3'-H).

Diastereoisómero α

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 174.74, 156.94, 145.45, 130.82, 129.86, 128.04, 128.32 (2C), 127.49, 126.50, 122.12, 114.27 (2C), 113.19, 81.87, 57.29, 55.45, 48.22, 47.0, 43.37, 38.78, 31.38, 18.17, 16.88.

Diastereoisómero β

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 174.67, 156.58, 144.93, 130.60, 129.77, 128.01, 128.32 (2C), 127.45, 126.16, 121.98, 114.27 (2C), 113.02, 81.70, 56.79, 55.45, 47.33, 46.3, 42.83, 38.11, 31.17, 17.99, 16.75.

ESI-EM (m/z , %): 407 $[M+H]^+$, 428 $[M+Na]^+$, 444 $[M+K]^+$, 833 $[2M+Na]^+$, 321 $[(M+H)-C_4H_6NO]^+$, 190 $[(M+H)-C_{13}H_{15}N_2O]^+$.

3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol (5c)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.3 g (1.2 mmol) de la *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3a**, 0.12 g (1.2 mmol) de trietilamina, 0.42 g (2.4mmol) de aril aldoxima **4c** y 5 mL hipoclorito de sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite amarillo viscoso y como una mezcla de diastereoisómeros relación 58:42, con rendimiento del 65%. Fórmula molecular: C₂₅H₂₉N₃O₄ (p.m., 436 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 1666_(u C=O), 1602_(u C=N), 1514_(u -C=C Ar), 1366_(u N-O)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.36 (2H, d, *J*=2.0 Hz, 2-H_{Ar}), 7.33-7.27 (2H, m, 6'-H), 7.12 (2H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 7'-H), 7.01 (1H, dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 6-H_{Ar}^α), 6.99 (1H, dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 6-H_{Ar}^β), 6.83 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 5-H_{Ar}^α), 6.82 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 5-H_{Ar}^β), 6.67 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, 5'-H), 6.60 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 8'-H), 5.35 (2H, dd, *J* = 9.5, 5.4Hz, 4'-H), 5.02-4.96 (2H, m, 5-H), 3.89 (3H, s, OCH₃^α), 3.88 (3H, s, OCH₃^β), 3.88 (6H, s, OCH₃), 3.56-3.40 (8H, m, 6-H_a, 6-H_b, 4-H_b, 2'-H_a), 3.37-3.16 (6H, m, 2'-H_b, 5''-H_b, 4-H_a), 3.05-2.94 (2H, m, 5''-H_a), 2.47-2.34 (4H, m, 3''-H), 2.01-1.90 (4H, m, 4''-H), 1.49-1.44 (4H, m, 3'-H).

Diastereoisómero α

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.75, 156.68, 150.95, 149.15, 147.39, 129.12, 128.63, 128.50, 122.15, 120.50, 113.20, 112.81, 110.45, 108.59, 79.26, 56.02 (2C), 54.93, 48.41, 47.10, 42.31, 38.43, 31.64, 17.88, 16.44.

Diastereoisómero β

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.75, 156.46, 150.91, 149.13, 146.57, 129.12, 128.63, 128.35, 122.13, 120.47, 113.20, 112.81, 110.45, 108.59, 79.08, 55.99 (2C), 54.88 48.41, 47.10, 42.31, 38.32, 31.50, 17.88, 16.41.

ESI-EM (*m/z*, %): 437 [M+H]⁺, 458 [M+Na]⁺, 474 [M+K]⁺, 893 [2M+Na]⁺, 351 [(M+H)-C₄H₆NO]⁺, 220 [(M+H)-C₁₃H₁₅N₂O]⁺.

5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol (5d)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.3 g (1.2 mmol) de la *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3a**, 0.12 g (1.2 mmol) de trietilamina, 0.49 g (2.4 mmol) de aril aldoxima **4d** y 5 mL hipoclorito de sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite rojo viscoso y como una mezcla de diastereoisómeros relación 57:43, con rendimiento del 65%. Fórmula molecular: C₂₆H₃₁N₃O₅ (p.m., 466 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 1666_(U C=O), 1606_(U C=N), 1514_(U C=C Ar), 1357_(U N-O)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.36-7.30 (2H, m, 6'-H), 7.14 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 7'-H), 7.01-6.99 (2H, m, 5'-H), 6.95 (2H, s, 2-H_{Ar}), 6.93 (2H, s, 6-H_{Ar}), 6.63 (2H, m, 8'-H), 5.37 (2H, q, *J* = 6.5 Hz, 4'-H), 4.94-4.80 (2H, m, 5-H), 3.89 (6H, s, OCH₃), 3.85 (6H, s, 2xOCH₃^α), 3.84 (6H, s, 2xOCH₃^β), 3.60-3.40 (8H, m, 6-H_a, 6-H_b, 2'-H_a, 2'-H_b), 3.39-3.23 (6H, m, 4-H_a, 4-H_b, 5''-H_b), 3.05-2.97 (2H, m, 5''-H_a), 2.46-2.35 (4H, m, 3''-H), 2.16-1.99 (4H, m, 4''-H), 1.53-1.49 (4H, m, 3'-H).

Diastereoisómero α

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.48, 155.32, 153.50 (2C), 144.87, 140.12, 128.05, 127.12, 124.94, 121.65, 121.45, 112.58, 104.19 (2C), 79.88, 61.32, 56.55 (2C), 54.74, 48.90, 47.88, 43.12, 38.42, 31.19, 18.34, 16.94.

Diastereoisómero β

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.39, 155.32, 153.42 (2C), 144.75, 139.95, 127.94, 127.08, 124.87, 121.58, 121.38, 112.45, 104.12 (2C), 79.64, 61.29, 56.50 (2C), 54.70, 48.75, 47.80, 42.95, 38.40, 31.12, 18.29, 16.78.

ESI-EM (m/z , %): 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 488 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 504 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 953 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 381 $[(\text{M}+\text{H})-\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}]^+$, 250 $[(\text{M}+\text{H})-\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]^+$.

3-fenil-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol (**5e**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.3 g (1.1 mmol) de la *N*-alil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3b**, 0.11 g (1.1 mmol) de trietilamina, 0.27 g (2.2 mmol) de aril aldoxima **4a** y 5 mL de hipoclorito de sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite naranja viscoso y como una mezcla de diastereoisómeros relación 52:48, con rendimiento del 65%. Fórmula molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (p.m., 389 g/mol).

IR (ATR) (cm^{-1}): 1664_(\text{u C=O}), 1600_(\text{u C=N}), 1496_(\text{u -C=C Ar}), 1357_(\text{u N-O})

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68-7.63 (4H, m, 2- H_{Ar} , 6- H_{Ar}), 7.42-7.38 (6H, m, 3- H_{Ar} , 4- H_{Ar} , 5- H_{Ar}), 6.95-6.90 (2H, m, 7'-H), 6.72 (1H, d, $J=2.0$ Hz, 5'- H^{α}), 6.67 (1H, d, $J=2.0$ Hz, 5'- H^{β}), 6.54 (2H, d, $J=8.3$ Hz, 8'-H), 5.37 (1H, dd, $J=9.4, 5.8$ Hz, 4'- H^{α}), 5.31 (1H, dd, $J=9.4, 5.8$ Hz, 4'- H^{β}), 5.09-5.01 (2H, m, 5-H), 3.60-3.35 (10H, m, 6- H_a , 6- H_b , 4- H_b , 2'- H_b , 2'- H_a), 3.26-3.01 (6H, m, 5''- H_b , 5''- H_a , 4- H_a), 2.52-2.45 (4H, m, 3''-H), 2.20 (3H, s, CH_3^{α}), 2.19 (3H, s, CH_3^{β}), 2.13-2.00 (4H, m, 3'-H), 1.99- 1.90 (4H, m, 4''-H).

Diastereoisómero α

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.63, 156.69, 144.01, 130.36, 129.46, 129.33, 128.98 (2C), 128.83, 126.77 (2C), 126.09, 119.69, 111.47, 79.85, 55.34, 48.97, 48.08, 44.39, 38.22, 31.65, 26.99, 20.40, 18.43.

Diastereoisómero β

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.49, 156.69, 143.50, 130.28, 129.39, 129.20, 128.88 (2C), 128.51, 126.77 (2C), 126.86, 119.48, 111.24, 79.42, 54.94, 48.76, 47.94, 43.68, 37.89, 31.54, 26.98, 20.37, 16.33

ESI-EM (m/z , %): 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 412 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 428 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 801 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 305 $[(\text{M}+\text{H})-\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}]^+$, 243 $[(\text{M}+\text{H})-\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}]^+$, 160 $[(\text{M}+\text{H})-\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}]^+$.

3-(4-metoxifenil)-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol (**5f**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.3 g (1.1 mmol) de la *N*-alil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3b**, 0.11 g (1.1 mmol) de trietilamina, 0.34 g (2.2 mmol) de aril aldoxima **4b** y 5 mL de hipoclorito de sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite naranja viscoso y como una mezcla de diastereoisómeros relación 54:46, con rendimiento del 70%. Fórmula molecular: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ (p.m., 419 g/mol).

IR (ATR) (cm^{-1}): 1676_(u C=O), 1606_(u C=N), 1514_(u -C=C Ar), 1359_(u N-O)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64-7.59 (4H, m, 2- H_{Ar} , 6- H_{Ar}), 7.06 (2H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz, 7'-H), 6.94-6.90 (4H, m, 3- H_{Ar} , 5- H_{Ar}), 6.73 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, 5'- H^{α}), 6.72 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, 5'- H^{β}), 6.63 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 8'- H^{α}), 6.61 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 8'- H^{β}), 5.58 (1H, dd, $J = 7.6, 5.6$ Hz, 4'- H^{α}), 5.39 (1H, dd, $J = 9.8, 6.5$ Hz, 4'- H^{β}), 5.08-4.99 (2H, m, 5-H), 3.84 (3H, s, OCH_3^{α}), 3.83 (3H, s, OCH_3^{β}), 3.69-3.38

(10H, m, 6-H_a, 6-H_b, 4-H_b, 2'-H_b, 2'-H_a), 3.33-3.10 (6H, m, 5''-H_b, 5''-H_a, 4-H_a), 2.52-2.44 (4H, m, 3''-H), 2.22 (3H, s, CH₃^α), 2.21 (3H, s, CH₃^β), 2.19-2.06 (4H, m, 3'-H), 2.05-1.96 (4H, m, 4''-H).

Diastereoisómero α

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.78, 155.10, 150.90, 144.19, 129.44, 128.94 (2C), 128.44, 127.37, 122.12, 121.16, 114.41 (2C), 113.88, 82.01, 57.12, 55.52, 47.20, 46.77, 43.55, 38.72, 31.34, 27.80, 19.30, 18.37.

Diastereoisómero β

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.56, 154.88, 150.90, 143.75, 129.23, 128.94 (2C), 128.34, 126.88, 122.07, 121.16, 114.18 (2C), 113.88, 81.79, 56.46, 55.47, 47.20, 46.77, 42.61, 37.68, 31.18, 27.80, 19.30, 17.75.

ESI-EM (m/z, %): 420 [M+H]⁺, 442 [M+Na]⁺, 458 [M+K]⁺, 861 [2M+Na]⁺, 335 [(M+H)-C₄H₆NO]⁺, 243 [(M+H)-C₁₀H₁₀NO₂]⁺, 190 [(M+H)-C₁₄H₁₇N₂O]⁺.

3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol (5g)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.3 g (1.1 mmol) de la *N*-alil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3b**, 0.11 g (1.1 mmol) de trietilamina, 0.41 g (2.2 mmol) de aril aldoxima **4c** y 5 mL hipoclorito de sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite naranja viscoso y como una mezcla de diastereoisómeros relación 54:46, con rendimiento del 63%. Fórmula molecular: C₂₆H₃₁N₃O₄ (p.m., 449 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 1666_(u C=O), 1598_(u C=N), 1508_(u -C=C Ar), 1365_(u N-O)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38 (2H, d, *J* = 2.1, 2-H_{Ar}), 7.06-6.98 (2H, m, 7'-H), 6.94-6.87 (2H, m, 6-H_{Ar}), 6.86-6.81 (2H, m, 5-H_{Ar}), 6.70 (1H, d, *J* = 2.0, 5'-H^α), 6.65 (1H, d, *J* = 2.0, 5'-H^β), 6.52 (2H, dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 8'-H), 5.35 (1H, dd, *J* = 9.5, 5.8 Hz, 4'-H^α), 5.32 (1H, dd, *J* = 7.4, 5.4 Hz, 4'-H^β), 5.05-4.97 (2H, m, 5-H), 3.90 (6H, s, 2xOCH₃^α), 3.89 (6H, s, 2xOCH₃^β), 3.57-3.30 (10H, m, 6-H_a, 6-H_b, 4-H_b, 2'-H_b, 2'-H_a), 3.26-3.01 (6H, m, 5''-H_b, 5''-H_a, 4-H_a), 2.51-2.44 (4H, m, 3''-H), 2.18 (3H, s, CH₃^α), 2.17 (3H, s, CH₃^β), 2.14-2.00 (4H, m, 3'-H), 1.99- 1.88 (4H, m, 4''-H).

Diastereoisómero α

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.58, 156.42, 150.93, 149.14, 143.93, 129.29, 128.86, 127.53, 125.97, 120.47, 119.69, 111.50, 110.47, 108.54, 79.65, 56.08 (2C), 55.35, 48.11, 47.14, 43.69, 38.37, 31.61, 26.94, 20.38, 18.42.

Diastereoisómero β

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.49, 156.42, 150.85, 149.06, 143.40, 129.22, 128.43, 127.25, 125.84, 120.42, 119.46, 111.20, 110.39, 108.54, 79.26, 56.01 (2C), 54.96 47.99, 47.14, 43.54, 38.08, 31.31, 26.67, 20.36, 18.32.

ESI-EM (*m/z*, %): 450 [M+H]⁺, 472 [M+Na]⁺, 488 [M+K]⁺, 921 [2M+Na]⁺, 365 [(M+H)-C₄H₆NO]⁺, 243 [(M+H)-C₁₁H₁₂NO₃]⁺, 220 [(M+H)-C₁₄H₁₇N₂O]⁺.

5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol (5h)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.3 g (1.10 mmol) de la *N*-alil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3b**, 0.11 g (1.10 mmol) de trietilamina, 0.47 g (2.20 mmol) de aril aldoxima **4d** y 5 mL de hipoclorito de sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite naranja viscoso y como una mezcla de

diastereoisómeros relación 53:47, con rendimiento del 68%. Fórmula molecular: $C_{27}H_{33}N_3O_5$ (p.m., 479 g/mol).

IR (ATR) (cm^{-1}): 1664_(u C=O), 1598_(u C=N), 1508_(u -C=C Ar), 1369_(u N-O)

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.08-7.03 (2H, m, 7'-H), 6.92 (2H, s, 2- H_{Ar}), 6.90 (2H, s, 6- H_{Ar}), 6.72 (2H, d, $J = 2.1$, Hz, 5'-H), 6.55 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 8'-H), 5.39 (1H, dd, $J = 9.5, 5.7$ Hz, 4'- H^{α}), 5.34 (1H, dd, $J = 7.5, 5.7$ Hz, 4'- H^{β}), 5.08-5.00 (2H, m, 5-H), 3.90 (6H, s, OCH_3), 3.88 (12H, s, 2x OCH_3), 3.60-3.34 (10H, m, 6- H_a , 6- H_b , 4- H_b , 2'- H_b , 2'- H_a), 3.28-3.05 (6H, m, 5''- H_b , 5''- H_a , 4- H_a), 2.54-2.47 (4H, m, 3''-H), 2.23 (3H, s, CH_3^{α}), 2.21 (3H, s, CH_3^{β}), 2.14-2.03 (4H, m, 3'-H), 2.02-1.95 (4H, m, 4''-H).

Diastereoisómero α

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 175.88, 155.40, 153.56 (2C), 144.10, 139.40, 129.70, 128.74, 125.65, 124.22, 121.41, 111.54, 104.12 (2C), 79.94, 61.08, 56.43 (2C), 55.77, 47.63, 47.20, 43.60, 38.02, 31.58, 26.46, 20.65, 18.41.

Diastereoisómero β

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 175.62, 155.40, 153.49 (2C), 143.69, 139.40, 129.70, 128.74, 125.65, 124.22, 121.41, 111.54, 104.06 (2C), 78.22, 61.04, 56.38 (2C), 54.31, 47.58, 46.75, 42.88, 37.52, 31.23, 26.46, 20.65, 17.85.

ESI-EM (m/z , %): 480 $[M+H]^+$, 502 $[M+Na]^+$, 518 $[M+K]^+$, 981 $[2M+Na]^+$, 395 $[(M+H)-C_4H_6NO]^+$, 250 $[(M+H)-C_{14}H_{17}N_2O]^+$.

3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol (5i)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.3 g (1.05 mmol) de la *N*-alil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3c**,

0.10g (1.05 mmol) de trietilamina, 0.25 g (2.1 mmol) de aril aldoxima **4a** y 5 mL de hipoclorito de sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite rojo viscoso y como una mezcla de diastereoisómeros relación 52:48, con rendimiento del 77%. Fórmula molecular: $C_{24}H_{27}N_3O_3$ (p.m., 405 g/mol).

IR (ATR) (cm^{-1}): 1668_(u C=O), 1606_(u C=N), 1502_(u -C=C Ar), 1357_(u N-O)

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.68-7.63 (4H, m, 2- H_{Ar} , 6- H_{Ar}), 7.42-7.37 (6H, m, 3- H_{Ar} , 4- H_{Ar} , 5- H_{Ar}), 6.72 (2H, m, 7'-H), 6.60 (1H, s, 5'- H^α), 6.58 (1H, s, 5'- H^β), 6.51 (1H, dd, $J=8.8$, 1.0 Hz, 8'- H^α), 6.47 (1H, dd, $J=8.8$, 1.0 Hz, 8'- H^β), 5.39 (1H, dd, $J = 9.6$, 6.0 Hz, 4'- H^α), 5.34 (1H, dd, $J = 8.4$, 5.6 Hz, 4'- H^β), 5.07- 4.99 (2H, m, 5-H), 3.70 (3H, s, OCH_3^α), 3.69 (3H, s, OCH_3^β), 3.56-3.33 (10H, m, 6- H_a , 6- H_b , 4- H_b , 2'- H_b , 2'- H_a), 3.26-3.02 (6H, m, 5''- H_b , 5''- H_a , 4- H_a), 2.50-2.43 (4H, m, 3''-H), 2.17-2.04 (4H, m, 3'-H), 2.02-1.91 (4H, m, 4''-H).

Diastereoisómero α

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 175.57, 156.65, 151.47, 140.75, 130.29, 129.40, 128.80 (2C), 126.69 (2C), 121.24, 114.38, 113.92, 112.72, 79.81, 55.86, 55.77, 49.03, 48.20, 44.08, 38.19, 31.50, 26.82, 18.36.

Diastereoisómero β

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 175.48, 156.65, 151.37, 140.30, 130.21, 129.33, 128.77 (2C), 126.69 (2C), 120.96, 114.16, 113.57, 112.56, 79.47, 55.86, 55.52, 48.84, 48.08, 43.40, 37.93, 31.44, 26.60, 18.27.

ESI-EM (m/z , %): 406 $[M+H]^+$, 428 $[M+Na]^+$, 444 $[M+K]^+$, 833 $[2M+Na]^+$, 321 $[(M+H)-C_4H_6NO]^+$, 259 $[(M+H)-C_9H_8NO]^+$, 160 $[(M+H)-C_{14}H_{17}N_2O_2]^+$.

3-(4-metoxifenil)-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol (5j)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.3 g (1.05 mmol) de la *N*-alil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3c**, 0.10 g (1.05 mmol) de trietilamina, 0.31 g (2.1 mmol) de aril aldoxima **4b** y 5 mL de hipoclorito de sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite rojo viscoso y como una mezcla de diastereoisómeros relación 54:46, con rendimiento del 70%. Fórmula molecular: C₂₅H₂₉N₃O₄ (p.m., 435 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 1664_(ν C=O), 1602_(ν C=N), 1508_(ν -C=C Ar), 1369_(ν N-O)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.63-7.57 (4H, m, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}), 7.04 (2H, dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 7'-H), 6.92-6.88 (4H, m, 3-H_{Ar}, 5-H_{Ar}), 6.84 (2H, dd, *J* = 2.6, 1.9 Hz, 5'-H), 6.58 (2H, dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 8'-H), 5.37 (1H, dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 4'-H^α), 5.34 (1H, dd, *J* = 7.4, 5.6 Hz, 4'-H^β), 5.03-4.95 (2H, m, 5-H), 3.83 (3H, s, OCH₃^α), 3.82 (3H, s, OCH₃^β), 3.70 (3H, s, OCH₃^α), 3.69 (3H, s, OCH₃^β), 3.53-3.30 (10H, m, 6-H_a, 6-H_b, 4-H_b, 2'-H_b, 2'-H_a), 3.24-3.01 (6H, m, 5''-H_b, 5''-H_a, 4-H_a), 2.50-2.43 (4H, m, 3''-H), 2.15-2.04 (4H, m, 3'-H), 2.01-1.93 (4H, m, 4''-H).

Diastereoisómero α

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.64, 156.63, 155.08, 151.49, 140.84, 128.32 (2C), 122.11, 121.25, 115.99, 114.21 (2C), 112.81, 111.97, 79.52, 55.94, 55.61, 55.22, 48.94, 47.39, 43.40, 38.50, 31.51, 26.89, 18.42.

Diastereoisómero β

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.54, 156.28, 154.93, 151.37, 140.32, 128.30 (2C), 122.02, 120.96, 115.76, 113.63 (2C), 112.59, 111.64, 79.19, 55.79, 55.46, 54.13, 48.27, 46.94, 42.79, 38.26, 31.29, 26.66, 18.34.

Diastereoisómero β

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.59, 156.49, 151.42, 150.97, 149.21, 140.34, 122.20, 121.00, 120.43, 114.24, 113.59, 112.58, 110.49, 108.62, 79.37, 60.53, 56.03, 55.94, 55.64, 48.92, 48.18, 43.51, 38.17, 31.51, 26.66, 18.36.

ESI-EM (m/z , %): 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 488 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 504 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 953 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 381 $[(\text{M}+\text{H})-\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}]^+$, 259 $[(\text{M}+\text{H})-\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_3]^+$, 220 $[(\text{M}+\text{H})-\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2]^+$.

*5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol (**5i**)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.3 g (1.05 mmol) de la *N*-alil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3c**, 0.10 g (1.05 mmol) de trietilamina, 0.44 g (2.1 mmol) de aril aldoxima **4d** y 5 mL de hipoclorito de sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite rojo viscoso y como una mezcla de diastereoisómeros relación 52:48, con rendimiento del 68%. Fórmula molecular: $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$ (p.m., 495 g/mol).

IR (ATR) (cm^{-1}): 1670_(\text{u C}=\text{O}), 1597_(\text{u C}=\text{N}), 1504_(\text{u C}=\text{C Ar}), 1369_(\text{u N-O})

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.89 (2H, s, 2- H_{Ar}), 6.87 (2H, s, 6- H_{Ar}), 6.72 (2H, m, 7'-H), 6.59 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, 5'- H^{α}), 6.57 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, 5'- H^{β}), 6.54 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 8'-H), 5.39 (1H, dd, $J = 9.6, 5.9$ Hz, 4'- H^{α}), 5.33 (1H, dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 4'- H^{β}), 5.07-4.99 (2H, m, 5-H), 3.87 (6H, s, OCH_3), 3.86 (6H, s, 2 $\times\text{OCH}_3^{\alpha}$), 3.85 (6H, s, 2 $\times\text{OCH}_3^{\beta}$), 3.70 (3H, s, OCH_3^{α}), 3.70 (3H, s, OCH_3^{β}), 3.53-3.36 (10H, m, 6- H_a , 6- H_b , 4- H_b , 2'- H_b , 2'- H_a), 3.24-3.04 (6H, m, 5''- H_b , 5''- H_a , 4- H_a), 2.50-2.45 (4H, m, 3''-H), 2.17-2.03 (4H, m, 3'-H), 2.02-1.95 (4H, m, 4''-H).

Diastereoisómero α

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.69, 156.59, 153.43 (2C), 151.57, 140.77, 139.96, 124.91, 121.40, 114.43, 113.95, 112.87, 104.02 (2C), 79.94, 61.08, 56.38 (2C), 55.95, 55.84, 49.06, 48.27, 44.15, 38.35, 31.58, 26.87, 18.44.

Diastereoisómero β

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.57, 156.59, 153.39 (2C), 151.47, 140.33, 139.90, 124.85, 121.10, 114.20, 113.56, 112.58, 104.02 (2C), 79.68, 61.08, 56.38 (2C), 55.92, 55.62, 48.93, 48.18, 43.46, 38.14, 31.48, 26.65, 18.35.

ESI-EM (m/z , %): 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 518 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 534 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 1013 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 411 $[(\text{M}+\text{H})-\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}]^+$, 259 $[(\text{M}+\text{H})-\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4]^+$, 250 $[(\text{M}+\text{H})-\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2]^+$.

*3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol (**5m**)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.3 g (1.03 mmol) de la *N*-alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3d**, 0.10 g (1.03 mmol) de trietilamina, 0.25 g (2.1 mmol) de aril aldoxima **4a** y 5 mL de hipoclorito de sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite amarillo viscoso y como una mezcla de diastereoisómeros relación 58:42, con rendimiento del 74%. Fórmula molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (p.m., 409 g/mol).

IR (ATR) (cm^{-1}): 1676 $_{(\text{u C}=\text{O})}$, 1597 $_{(\text{u C}=\text{N})}$, 1497 $_{(\text{u -C}=\text{C Ar})}$, 1356 $_{(\text{u N-O})}$

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67-7.62 (4H, m, 2- H_{Ar} , 6- H_{Ar}), 7.41-7.37 (6H, m, 3- H_{Ar} , 4- H_{Ar} , 5- H_{Ar}), 7.04 (2H, m, 7'-H), 6.82 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, 5'- H^β), 6.78 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz, 5'- H^α), 6.54 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 8'- H^α), 6.52 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 8'- H^β), 5.35 (1H, dd, $J = 9.8, 5.7$ Hz, 4'- H^α), 5.29 (1H, dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 4'- H^β), 5.06-4.98 (2H, m, 5-H), 3.61-3.35 (10H, m, 6- H_a , 6- H_b , 4- H_b , 2'- H_b , 2'- H_a), 3.26-3.01 (6H, m,

5''-H_b, 5''-H_a, 4-H_a), 2.52-2.43 (4H, m, 3''-H), 2.14-2.00 (4H, m, 3'-H), 1.99-1.91 (4H, m, 4''-H).

Diastereoisómero α

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.67, 156.73, 144.71, 130.45, 129.29, 128.89 (2C), 128.54, 127.63, 126.73 (2C), 121.56, 121.35, 112.55, 79.51, 55.23, 48.88, 47.88, 43.97, 38.12, 31.43, 26.35, 18.34.

Diastereoisómero β

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.59, 156.73, 144.20, 130.35, 129.22, 128.89 (2C), 128.42, 127.63, 126.73 (2C), 121.42, 121.14, 112.29, 79.11, 54.93, 48.79, 47.81, 43.36, 37.92, 31.34, 26.17, 18.27.

ESI-EM (m/z , %): 410 [M+H]⁺, 432 [M+Na]⁺, 448 [M+K]⁺, 841 [2M+Na]⁺, 325 [(M+H)-C₄H₆NO]⁺, 160 [(M+H)-C₁₃H₁₄CIN₂O]⁺.

3-(4-metoxifenil)-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol (5n)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.3 g (1.03 mmol) de la *N*-alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3d**, 0.10 g (1.03 mmol) de trietilamina, 0.31 g (2.1 mmol) de aril aldoxima **4b** y 5 mL de hipoclorito de sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite amarillo viscoso y como una mezcla de diastereoisómeros relación 59:41, con rendimiento del 64%. Fórmula molecular: C₂₄H₂₆CIN₃O₃ (p.m., 439 g/mol)

IR (ATR) (cm⁻¹): 1673_(u C=O), 1604_(u C=N), 1497_(u -C=C Ar), 1356_(u N-O)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.61-7.57 (4H, m, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}), 7.04 (2H, m, 7'-H), 6.93-6.89 (4H, m, 3-H_{Ar}, 5-H_{Ar}), 6.83 (1H, d, J = 2.5 Hz, 5'-H ^{β}), 6.79 (1H, d, J

= 2.5 Hz, 5'-H^α), 6.55 (1H, d, $J=8.7$ Hz, 8'-H^α), 6.53 (1H, d, $J=8.7$ Hz, 8'-H^β), 5.35 (1H, dd, $J=9.7, 5.6$ Hz, 4-H^α), 5.30 (1H, dd, $J=8.7, 5.2$ Hz, 4-H^β), 5.02-4.95 (2H, m, 5-H), 3.84 (3H, s, OCH₃^α), 3.83 (3H, s, OCH₃^β), 3.61-3.37 (10H, m, 6-H_a, 6-H_b, 4-H_b, 2'-H_b, 2'-H_a), 3.27-3.02 (6H, m, 5''-H_b, 5''-H_a, 4-H_a), 2.52-2.44 (4H, m, 3''-H), 2.15-2.01 (4H, m, 3'-H), 1.99-1.90 (4H, m, 4''-H).

Diastereoisómero α

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.63, 156.22, 144.80, 128.53, 128.50 (2C), 128.45, 127.57, 121.76, 121.45, 121.25, 114.22 (2C), 112.51, 79.11, 55.49, 55.23, 48.85, 47.95, 43.99, 38.46, 31.46, 26.37, 18.39.

Diastereoisómero β

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.56, 156.22, 144.17, 128.53, 128.50 (2C), 128.34, 127.22, 121.69, 121.34, 121.09, 114.17 (2C), 112.19, 78.73, 55.49, 54.95, 48.85, 47.85, 43.42, 38.21, 31.40, 26.20, 18.32.

ESI-EM (m/z , %): 440 [M+H]⁺, 462 [M+Na]⁺, 478 [M+K]⁺, 901 [2M+Na]⁺, 355 [(M+H)-C₄H₆NO]⁺, 190 [(M+H)-C₁₃H₁₄CIN₂O]⁺.

*3-(4,5-dimetoxifenil)-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol (**5o**)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general, a partir de 0.3 g (1.03 mmol) de la *N*-alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3d**, 0.10 g (1.03 mmol) de trietilamina, 0.37 g (2.1 mmol) de aril aldoxima **4c** y 5 mL de hipoclorito de sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite amarillo viscoso y como una mezcla de diastereoisómeros relación 57:43, con rendimiento del 75%. Fórmula molecular: C₂₅H₂₈CIN₃O₄ (p.m., 469 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 1674_(u C=O), 1599_(u C=N), 1499_(u -C=C Ar), 1369_(u N-O)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38 (2H, s, 2-H_{Ar}), 7.07-7.02 (2H, m, 7'-H), 7.02-6.97 (2H, m, 6-H_{Ar}), 6.84 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 5-H_{Ar}), 6.79 (2H, d, $J = 2.6$ Hz, 5'-H), 6.55 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 8'-H^α), 6.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 8'-H^β), 5.35 (1H, dd, $J = 9.7, 5.6$ Hz, 4'-H^β), 5.30 (1H, dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 4'-H^β), 5.04-4.96 (2H, m, 5-H), 3.91 (6H, s, 2xOCH₃^α), 3.90 (6H, s, 2xOCH₃^β), 3.66-3.36 (10H, m, 6-H_a, 6-H_b, 4-H_b, 2'-H_b, 2'-H_a), 3.30-3.02 (6H, m, 5''-H_b, 5''-H_a, 4-H_a), 2.52-2.44 (4H, m, 3''-H), 2.19-2.07 (4H, m, 3'-H), 2.04-1.94 (4H, m, 4''-H).

Diastereoisómero α

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.74, 156.50, 151.11, 149.25, 144.60, 128.53, 127.65, 122.59, 122.11, 121.55, 121.38, 120.50, 110.58, 108.62, 79.33, 56.3 (2C), 55.27, 48.87, 47.98, 43.98, 38.33, 31.45, 26.38, 18.39.

Diastereoisómero β

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.63, 156.50, 151.05, 149.25, 144.22, 128.45, 127.29, 122.25, 122.03, 121.45, 121.20, 120.34, 110.49, 108.62, 78.99, 56.3 (2C), 54.98, 48.87, 47.86, 43.44, 38.10, 31.37, 26.18, 18.30.

ESI-EM (m/z, %) 470 [M+H]⁺, 492 [M+Na]⁺, 508 [M+K]⁺, 961 [2M+Na]⁺, 385 [(M+H)-C₄H₆NO]⁺, 220 [(M+H)-C₁₃H₁₄ClN₂O]⁺.

*5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol (**5p**)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.3 g (1.03 mmol) de la *N*-alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3d**, 0.10 g (1.03 mmol) de trietilamina, 0.47 g (2.1 mmol) de aril aldoxima **4d** y 5 mL de hipoclorito de sodio en solución (11%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite amarillo viscoso y como una mezcla de

diastereoisómeros relación 57:43, con rendimiento del 75%. Fórmula molecular: $C_{26}H_{30}ClN_3O_5$ (p.m., 499 g/mol).

IR (ATR) (cm⁻¹): 1674_(u C=O), 1597_(u C=N), 1501_(u -C=C Ar), 1370_(u N-O)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.07-7.02 (2H, m, 7'-H), 6.88 (2H, s, 2-H_{Ar}), 6.86 (2H, s, 6-H_{Ar}), 6.83 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, 5'-H^β), 6.79 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, 5'-H^α), 6.54 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 8'-H^α), 6.52 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 8'-H^β), 5.36 (1H, dd, *J* = 9.8, 5.4 Hz, 4'-H^α), 5.30 (1H, dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 4'-H^β), 5.07- 4.99 (2H, m, 5-H), 3.88 (6H, s, OCH₃), 3.87 (6H, s, 2xOCH₃^α), 3.86 (6H, s, 2xOCH₃^β), 3.60-3.37 (10H, m, 6-H_a, 6-H_b, 4-H_b, 2'-H_b, 2'-H_a), 3.29-3.03 (6H, m, 5''-H_b, 5''-H_a, 4-H_a), 2.52-2.45 (4H, m, 3''-H), 2.19-2.04 (4H, m, 3'-H), 2.03-1.96 (4H, m, 4''-H).

Diastereoisómero α

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.76, 156.60, 153.49 (2C), 144.66, 140.11, 128.55, 127.64, 124.75, 121.64, 121.47, 112.61, 104.07 (2C), 79.64, 61.13, 56.39 (2C), 55.26, 48.93, 47.97, 43.96, 38.31, 31.46, 26.36, 18.40.

Diastereoisómero β

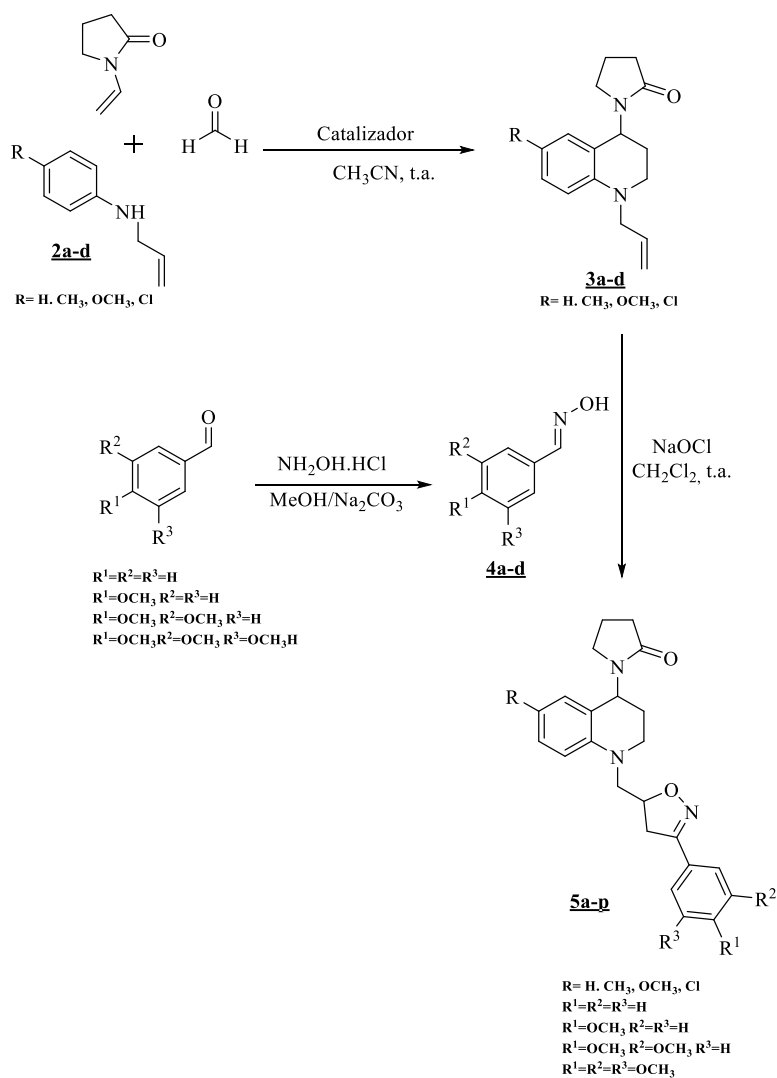
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.65, 156.60, 153.49 (2C), 144.16, 139.99, 128.44, 127.25, 124.67, 121.55, 121.29, 112.27, 104.07 (2C), 79.33, 60.54, 54.39 (2C), 54.95, 48.87, 47.85, 43.37, 38.09, 31.37, 26.20, 18.32.

ESI-EM (m/z, %): 500 [M+H]⁺, 522 [M+Na]⁺, 538 [M+K]⁺, 1021 [2M+Na]⁺, 415 [(M+H)-C₄H₆NO]⁺, 250 [(M+H)-C₁₃H₁₄ClN₂O]⁺.

7. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Antes de entrar en la discusión detallada sobre cada una de las rutas sintéticas, es necesario mostrar un esquema resumen que ilustre la magnitud del trabajo realizado por medio de dos etapas, las cuales involucran en primera instancia la reacción de imino Diels-Alder catiónica seguido de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, para de ésta manera obtener los respectivos híbridos moleculares tetrahidroquinolina/isoxazolina polifuncionalizados (Esquema 28).

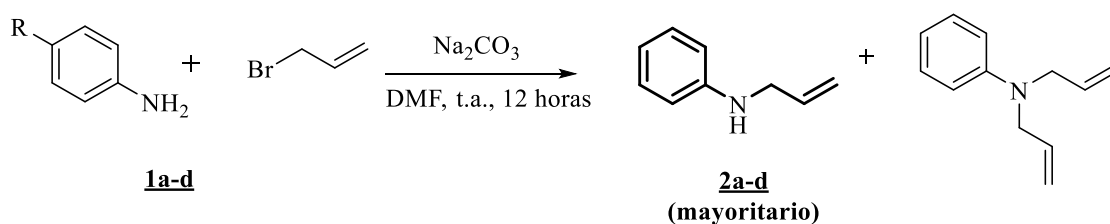
Esquema 28. Ruta sintética diseñada para acceder a los nuevos híbridos moleculares tetrahidroquinolina/isoxazolina (**5a-p**).



7.1. Obtención de las *N*-alililinas (**2a-d**).

Las correspondientes *N*-alililinas (**2a-d**) son productos de la reacción entre las anilinas cuatro (4)-sustituidas (**1a-d**) y el bromuro de alilo, el cual actúa como agente alquilante. La reacción se llevó a cabo en presencia de carbonato de sodio (Na_2CO_3), en DMF anhidra como disolvente y a temperaturas no superiores a los 30 °C.

Esquema 29. Obtención de la *N*-alililinas como producto mayoritario **2a-d**.



Es necesario mencionar que la reacción no se ve favorecida hacia la formación del producto de *N*-monoalilación (Esquema 29) esto a causa de una doble sustitución nucleofílica por parte del bromuro de alilo debida a la alta basicidad del nitrógeno de la anilina precursora. Así que para favorecer en su mayor proporción la formación del producto de la mono alilación fue necesario mantener la relación estequiométrica equimolar (anilina/bromuro de alilo) a temperaturas menores o iguales a la temperatura ambiente y controlar el tiempo de adición del agente alquilante garantizando que la anilina siempre estuviese en exceso, de esta manera los rendimientos de reacción, luego de cromatografía en columna, estuvieron entre 52-58% (Tabla 1).

Dentro de la caracterización para los productos de esta reacción solo se tomaron en cuenta los productos de la *N*-monoalilación, debido a que los derivados dialilados no son compuestos de interés dentro de la investigación desarrollada.

Por medio de espectroscopía de infrarrojo (IR) se determinaron las bandas características asociadas a los grupos funcionales más representativos de estos compuestos. En la región entre $3412\text{-}3996\text{ cm}^{-1}$ se logra apreciar una pequeña

banda correspondiente a la absorción de la vibración de tensión del grupo N-H, característica en aminas secundarias. Algunas señales características que garantizaron el éxito de la reacción fueron las bandas de absorción correspondientes a la vibración de tensión del enlace C=C (1644-1641 cm^{-1}) y la vibración fuera del plano del enlace =C-H (919-910 cm^{-1}), características del fragmento alílico. También se observa una banda de vibración de tensión característica del enlace C=C aromático (1517-1505 cm^{-1}), ratificando que el producto aislado y purificado corresponde al producto de monoalilación. En la tabla 1 se resumen las bandas características de absorción en el espectro infrarrojo para las *N*-alilanilinas (**2a-d**).

Tabla1. Rendimientos y bandas de absorción en los espectros IR de las mono *N*-alilanilinas (**2a-d**).

Comp. <u>2</u>	Rend. (%) ^a	Bandas de absorción en el espectro IR (cm^{-1})				
		R	Tensión NH	Tensión -C=C	Tensión -C=C _{Ar}	Tensión =CH
a	54	H	3412	1642	1507	919
b	55	CH ₃	3405	1641	1517	916
c	52	OCH ₃	3400	1644	1505	910
d	58	Cl	3396	1641	1510	916

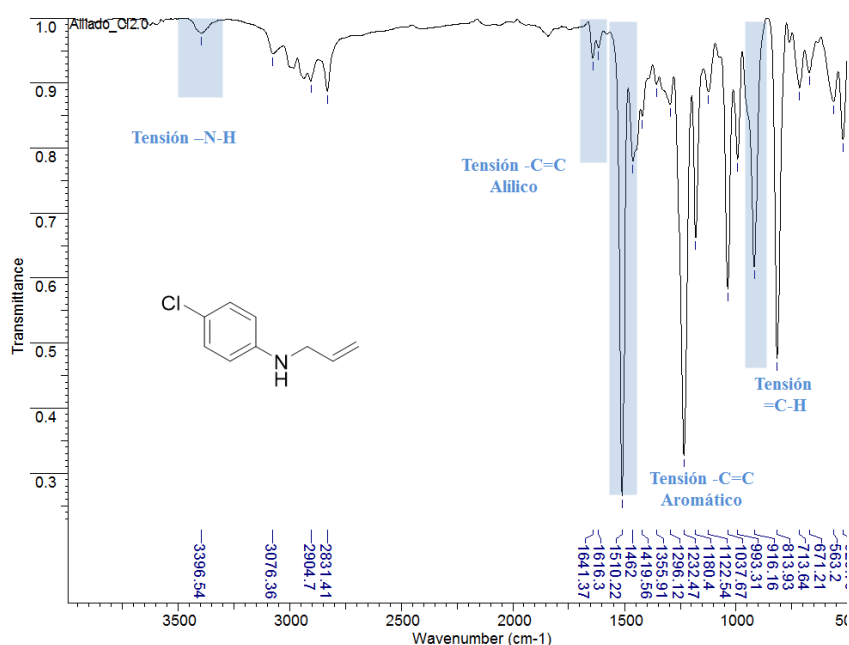
^aRendimiento después de separado por CC.

A modo de ejemplo, se ilustra la asignación de las bandas de absorción más relevantes en el espectro IR de la *N*-alil-4-cloroanilina **2d** (Figura 8). Se observa en 3396 cm^{-1} la banda correspondiente a la absorción de la vibración de tensión del grupo N-H secundario. También se observan las vibraciones alílicas correspondientes a la de tensión del enlace C=C y a la vibración fuera del plano del enlace =C-H ubicadas en 1641 cm^{-1} y 916 cm^{-1} respectivamente. Por último se

observa la banda vibración de tensión característica del enlace C=C aromático en 1510 cm⁻¹.

Teniendo en cuenta que las *N*-alilanilinas son compuestos previamente reportados y de fácil purificación por cromatografía en columna no se realizó la caracterización por espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear unidimensional y bidimensional.

Figura 8. Espectro infrarrojo de la *N*-alil-4-cloroanilina **2d**.



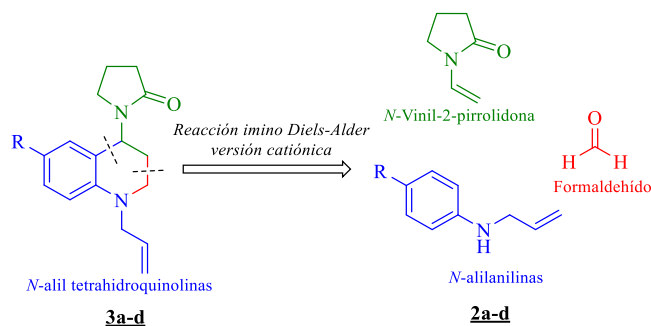
7.2. Síntesis de las *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas

De acuerdo con el estado del arte, la reacción de imino Diels-Alder en la versión catiónica es una alternativa fácil y eficiente para acceder a sistemas tetrahydroquinolínicos, incluidas las *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**3a-d**), objeto de ésta investigación. Estas dianas generalmente son de difícil acceso sintético y la mayoría de las veces demandan metodologías multipasos que usan sustratos de alto costo o de difícil preparación.

Dentro de las ventajas de la reacción imino Diels-Alder catiónica se encuentra la posibilidad de llevar a cabo la reacción mediante un proceso de tres componentes lo cual significa alta economía atómica y a su vez, economía de recursos particularmente, en procesos de aislamiento y purificación de los compuestos de interés. Lo anterior acerca la metodología diseñada en esta investigación hacia procesos más limpios y favorables al medio ambiente.

Con base en lo anterior, se propuso el uso de la reacción imino Diels-Alder catiónica como una herramienta adecuada en la síntesis de las nuevas *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3a-d**), utilizando *N*-alilanilinas, formaldehído y *N*-vinil-2-pirrolidona como dienófilo. La ruta sintética trazada para acceder a las *N*-alil tetrahidroquinolinas se basó en el respectivo análisis retrosintético (Esquema 30).

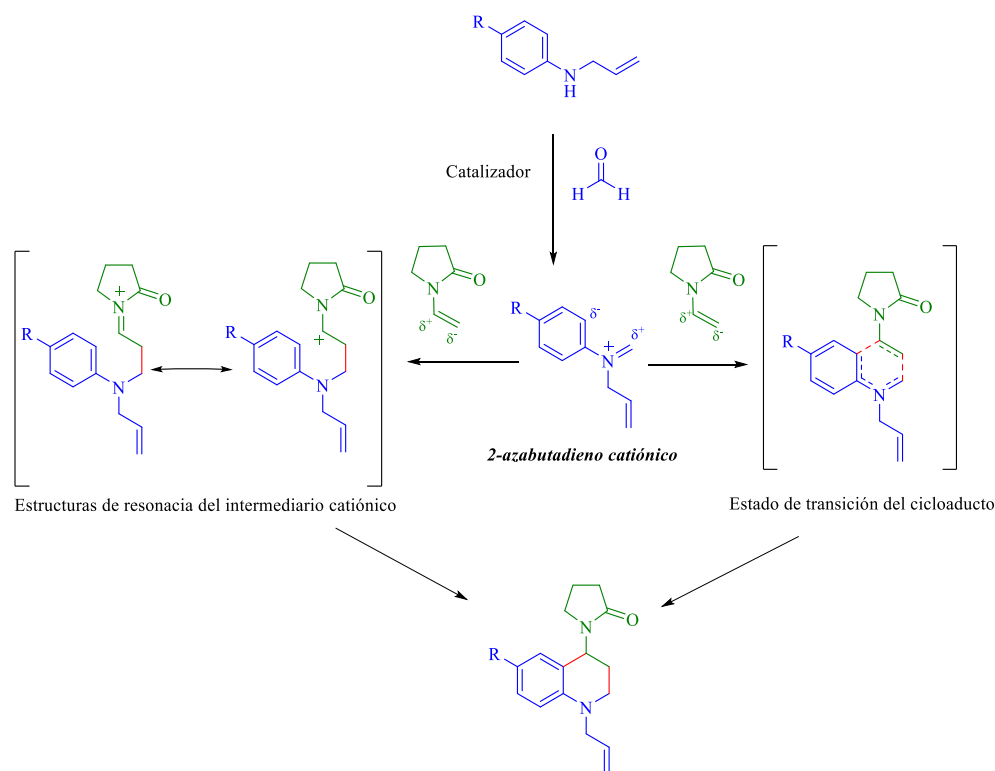
Esquema 30. Análisis retrosintético para acceder a las *N*-alil tetrahidroquinolinas (**3a-d**).



A pesar de que existen dudas sobre el posible mecanismo, ésta reacción de cicloadición se lleva a cabo gracias a la formación de un intermediario catiónico (no aislado) el cual estaría estabilizado gracias a la participación de una estructura carbocatiónica resonante formada luego de la interacción mediada por el catalizador. Dicho intermediario catiónico actúa en la reacción cicloadición como un dieno con deficiencia electrónica, mientras que la *N*-vinil-2-oxopirrolidona, lo hace como un dienófilo “rico” en términos electrónicos.

Mecanísticamente existen dos posibles formas de acceder a estos andamiajes moleculares, a partir del intermediario 2-azabutadieno catiónico formado *in situ*. La primera forma (ruta a) es por medio de un mecanismo por pasos y la segunda forma de acceder (ruta b) es mediante una reacción concertada. Teniendo en cuenta lo anterior, en el esquema 31 se proponen dos posibles rutas mecanísticas para acceder a los respectivos compuestos tetrahydroquinolínicos. Cabe destacar que el producto obtenido por medio de la reacción de Diels-Alder catiónica para las síntesis de las *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**3a-d**), se lleva a cabo con alta regioselectividad, lo cual está sustentado en la interacción de los orbitales de frontera de cada una de la especies reaccionantes, la cual se da para permitir la unión de los extremos cuya densidad electrónica sea menor y además está de acuerdo con los resultados reportados en la literatura para la regioselectividad de la reacción imino Diels-Alder convencional.

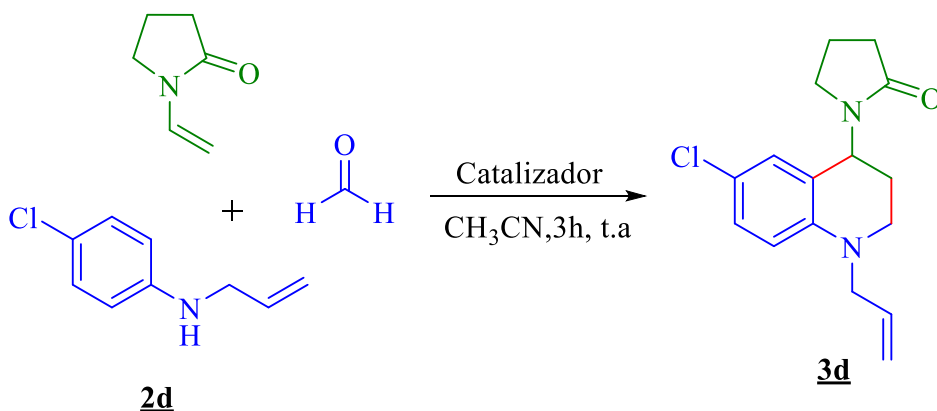
Esquema 31. Posible mecanismo para acceder a las *N*-alil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**3a-d**).



7.2.1. Influencia del catalizador en la síntesis de la *N*-alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1, 2, 3, 4-tetrahidroquinolina **3d**.

Con el objeto de identificar las mejores condiciones de reacción a través de las cuales se pudiera acceder a las respectivas *N*-alil tetrahidroquinolinas **3a-d**, se tomó como modelo la obtención de la *N*-alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3d** (Esquema 32) y se optó por llevar a cabo dicha reacción de cicloadición [4+2], empleando acetonitrilo anhidro, disolvente que ha demostrado eficiencia en las reacciones de iDA; teniendo en cuenta que las reacciones de cicloadición [4+2] están fuertemente influenciadas por catalizadores ácidos, en este trabajo de investigación se procedió a realizar un pequeño estudio del efecto catalítico, para el cual fueron previamente seleccionados tres ácidos de Lewis y tres ácidos de Bronsted.

Esquema 32. Estudio catalítico en la *N*-alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3d** vía reacción de imino Diels-Alder catiónica.



El estudio del efecto catalítico sobre la reacción imino Diels-Alder catiónica, fue realizado con un conjunto de catalizadores previamente seleccionados y se utilizaron al 20% mol (Tabla 2). Los resultados obtenidos mostraron que los ácidos de Lewis (InCl₃, BiCl₃, BF₃.OEt₂) presentan menor rendimiento de reacción en comparación con los ácidos de Bronsted (TFA, HCl, *p*-TsOH). Dentro de los ácidos de Lewis, el catalizador que mostró mayor eficiencia catalítica bajo las condiciones

de reacción empleadas fue el tricloruro de indio (InCl₃) con un rendimiento del 70%. Por otro lado, dentro de los ácidos de Bronsted evaluados, el ácido *p*-toluenosulfónico mostró el mayor rendimiento de reacción (93%). Este ácido de Bronsted fue finalmente seleccionado para llevar a cabo la síntesis de las respectivas *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3a-d**).

Tabla 2. Efecto de los catalizadores en la síntesis de la *N*-alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3d**.

Catalizador	Rendimiento ^a (%)	Tipo de Ácido
InCl ₃	70	Lewis
BiCl ₃	60	Lewis
BF ₃ .OEt ₂	57	Lewis
TFA	78	Bronsted
HCl 2 N	73	Bronsted
<i>p</i> -TsOH	93	Bronsted

^aRendimiento después de separado por CC.

7.2.2. Obtención de las *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3a-d**).

Luego de haber establecido las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción imino Diels-Alder versión catiónica de tres componentes, se procedió a preparar las respectivas *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3a-d**), luego de una reacción de condensación “one pot” entre las *N*-alil anilinas preformadas, formaldehído y *N*-vinil-2-pirrolidona (Tabla 3). La reacción fue catalizada por el ácido *p*-TsOH (20% mol) y transcurre fácilmente a temperatura ambiente y atmósfera abierta durante tres horas y empleando acetonitrilo como disolvente (Esquema 33). Luego de la respectiva purificación por cromatografía en

columna fueron obtenidas las tetrahydroquinolinas deseadas con buenos rendimientos de reacción (77-93%).

Esquema 33. Preparación de las *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**3a-d**) vía la reacción de imino Diels-Alder catiónica.

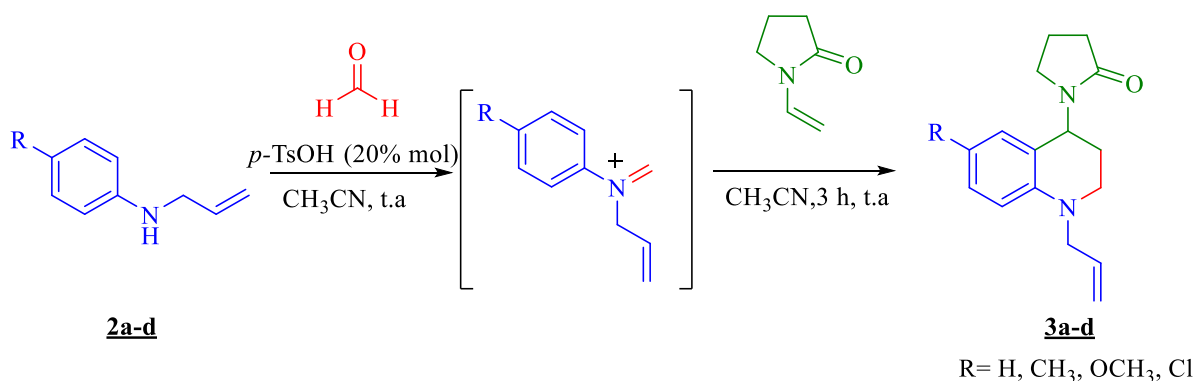


Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas de las *N*-alil tetrahydroquinolinas (**3a-d**) utilizando ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador.

Comp. 3	R	p.m (g/mol)	Estado Físico	Rend. (%) ^a
a	H	256	Aceite Amarillo	80
b	CH ₃	270	Aceite Naranja	77
c	OCH ₃	286	Aceite Amarillo	84
d	Cl	290	Aceite Naranja	93

^a Rendimiento después de separado por CC.

La completa caracterización estructural de las *N*-alil tetrahydroquinolinas (**3a-d**), se realizó a través del uso de las técnicas instrumentales como IR, como prueba diagnóstica de la formación del compuesto, seguido del análisis de ESI-EM. La confirmación inequívoca de la estructura se llevó a cabo por medio de experimentos de RMN mono- (¹H-RMN, ¹³C-RMN, DEPT-135) y bidimensionales (¹H,¹H-COSY y HSQC).

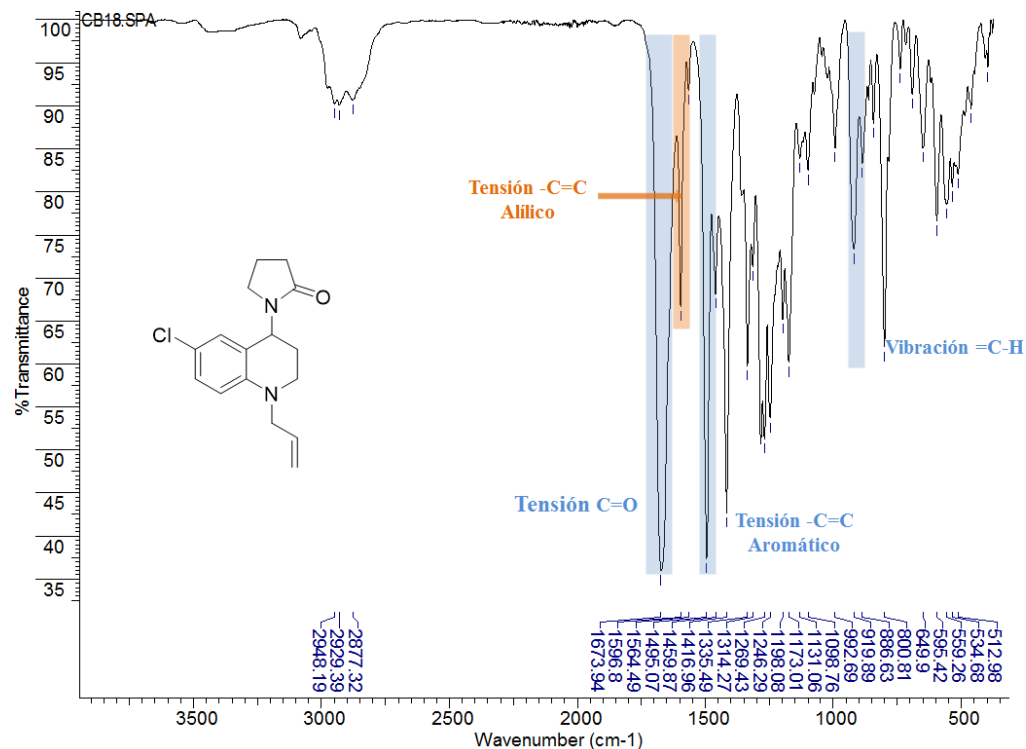
Los datos obtenidos por medio de la espectroscopía infrarroja (IR) de las *N*-alil tetrahidroquinolinas (**3a-d**) evidencian la desaparición de la banda de absorción entre 3405-3396 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión del enlace N-H, característica de aminas secundarias presente en las alilanilinas (**2a-d**), lo cual es una primer evidencia de que la reacción de cicloadición se llevó a cabo y por ende la formación del anillo tetrahidroquinolínico. En general en todos los espectros se aprecian la bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión y flexión correspondientes a los enlaces C-H alifático y C-H aromático (3080-2850 cm^{-1}), la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=O (1674-1662 cm^{-1}) presente en el núcleo de la (*N*-vinil-2-oxopirrolidona) NVP unido al carbono C-4 del anillo tetrahidroquinolínico y las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión del enlace C=C (1617-1596 cm^{-1}) y la vibración fuera del plano del enlace =C-H (923-910 cm^{-1}) del fragmento alílico.

En la siguiente figura, a manera de ejemplo se ilustra la asignación de las bandas de absorción más relevantes en el espectro IR de la *N*-alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3d** (Tabla 4, Figura 9).

Tabla 4. Bandas de absorción características en el IR de las *N*-alil tetrahidroquinolinas (**3a-d**).

Bandas de absorción en el espectro IR (cm^{-1})					
Comp. <u>3</u>	R	Tensión C=O	Tensión -C=C-	Tensión -C=C _{Ar}	Tensión =CH
a	H	1668	1605	1510	910
b	CH ₃	1674	1617	1506	917
c	OCH ₃	1662	1597	1503	923
d	Cl	1672	1596	1495	919

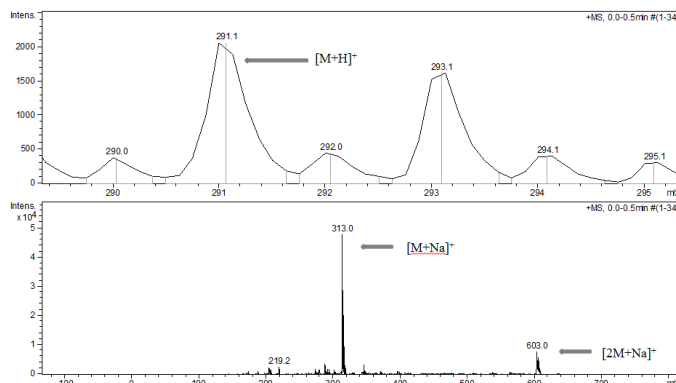
Figura 9. Espectro IR de la *N*-alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3d**.



Seguindo con la caracterización de los derivados *N*-alil tetrahidroquinolínicos **3a-d**, se empleó la técnica de espectrometría de masas con nebulización por electrospray (ESI-MS) en modo positivo con el objeto de determinar las masas nominales de dichos compuestos.

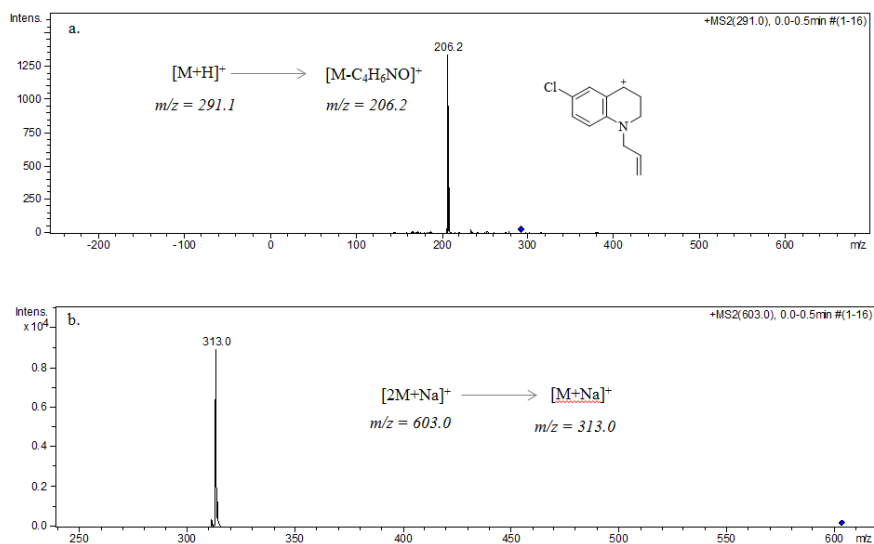
El análisis de los espectros ESI-MS permitió identificar las masas nominales correspondientes a las estructuras moleculares de los compuestos **3a-d**. El espectro (*full scan*) de la *N*-alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Figura 10), presenta una señal en *m/z* 291 umas, correspondiente al aducto entre el ión molecular y un protón [M+H]⁺. Además se observan en el espectro las señales asociadas al aducto del ión molecular más un átomo de sodio [M+Na]⁺ y la formación de un dímero del ión molecular más un átomo de sodio [2M+Na]⁺ con una relación *m/z* 313 y 603 umas, respectivamente.

Figura 10. Espectro ESI-MS (*full scan*) de la *N*-alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3d**.



La técnica ESI-MS permite, entre otras cosas, fragmentar selectivamente una señal con relación masa/carga específica, la cual pueda ser de interés para complementar el análisis espectral. Con el objeto de ilustrar el papel de la fragmentación de iones, en el espectro de la *N*-alil tetrahidroquinolina **3d**, dos fragmentaciones fueron realizadas (Figura 11).

Figura 11. Iones fragmentos obtenido a partir de los iones aducto del espectro ESI-MS (*full scan*) de la *N*-alil 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3d**. a.[M+H]⁺ b.[2M+Na]⁺.



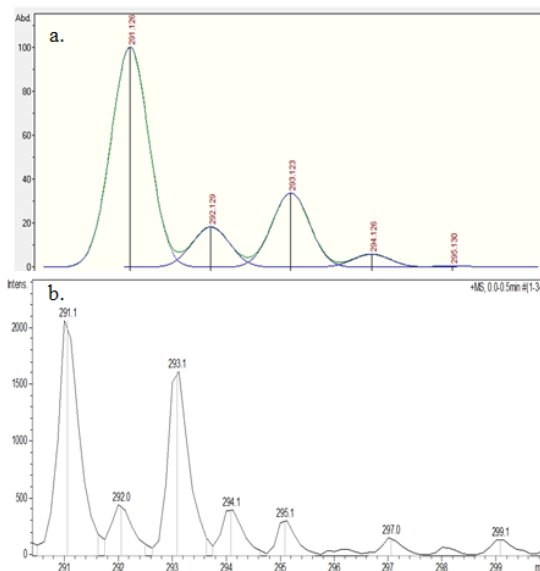
La primera de ellas, es la fragmentación del pico correspondiente al dímero del ión molecular con sodio (m/z 603 umas), la cual genera una señal en la relación m/z 313 umas, correspondiente al aducto del ión molecular más sodio $[M+Na]^+$. La segunda fragmentación se realizó al aducto del ión molecular más un protón $[M+H]^+$, el cual generó una señal en 206 umas, equivalente a la pérdida de 84 unidades, correspondientes a la masa nominal del anillo pirrolidónico $[M-C_4H_6NO]^+$. En la Tabla 5 se resumen los valores de las masas correspondientes a las *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **3a-d**.

Tabla 5. Señales correspondientes a la relación (m/z) en el espectro ESI-MS de los aductos de las *N*-alil tetrahydroquinolinas **3a-d**.

Comp. 3	Full Scan (m/z)				ión fragmento (m/z)
	R	$[M+H]^+$	$[M+Na]^+$	$[2M+Na]^+$	$[M-C_4H_6NO]^+$
a	H	257	279	535	172
b	CH ₃	271	293	563	186
c	OCH ₃	287	309	595	202
d	Cl	291	313	603	206

También es necesario mencionar que el patrón isotópico del compuesto evaluado permite visualizar todos los fragmentos provenientes del compuesto, debido a que se muestra el conjunto de picos relacionados a los iones con la misma fórmula química pero que contienen diferentes isótopos, principalmente para átomos como oxígeno, carbono e hidrógeno. Los datos calculados (Figura 12a) presentan una alta correlación con los datos experimentales (Figura 12b) lo cual permite asegurar que las respectivas *N*-alil tetrahydroquinolinas fueron sintetizadas y su ión molecular hace parte de la mayoría de los aductos.

Figura 12. Comparación de la distribución isotópica del ión molecular más protón de la *N*-alil-6-cloro 1,2,3,4- tetrahidroquinolina **3d**. a. calculada. b. experimental.



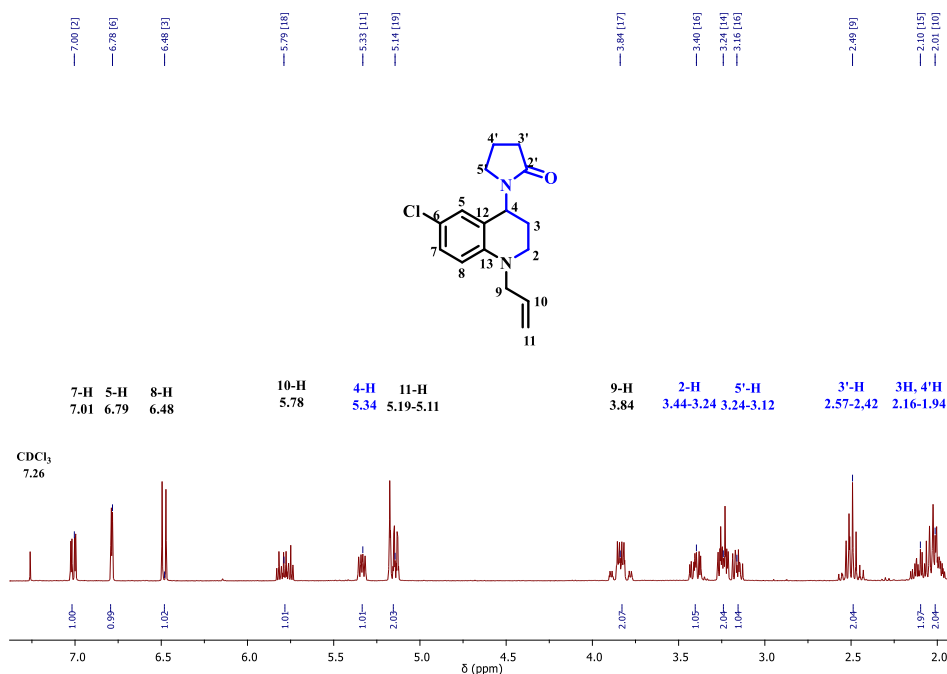
La distribución isotópica mostrada anteriormente fue calculada mediante el software Compass Isotope Pattern, el cual viene incluido en el espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis).

Finalmente, las estructuras de las *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3a-d**) se confirmaron por medio de resonancia magnética nuclear unidimensional (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135) y para algunos casos la asignación de protones se hizo por medio de los experimentos bidimensionales (COSY, HSQC).

En el espectro de ^1H -RMN de la *N*-alil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3d** (Figura 13) se aprecian las señales correspondientes a los respectivos protones presentes en la molécula. Comenzando desde campos altos a campos bajos se ubica una señal ancha entre 2.16-1.94 ppm, correspondiente a los protones 3-H y 4'-H. Una señal entre 2.42-2.57 ppm (multiplete) correspondiente a los protones 3'-H del anillo pirrolidónico. Las siguientes tres señales (multipletes) corresponden a los protones diastereotópicos 2-H y 5'-H.

Una señal característica en todos los espectros a 5.34 ppm asociada al protón metínico, ubicado en el carbono C-4 del anillo tetrahydroquinolínico. Las señales correspondientes a los protones del fragmento alílico a 3.84 ppm, 5.15 ppm y 5.78 ppm y hacia campos bajos las señales superiores a 6.00 ppm que corresponden a los tres protones aromáticos.

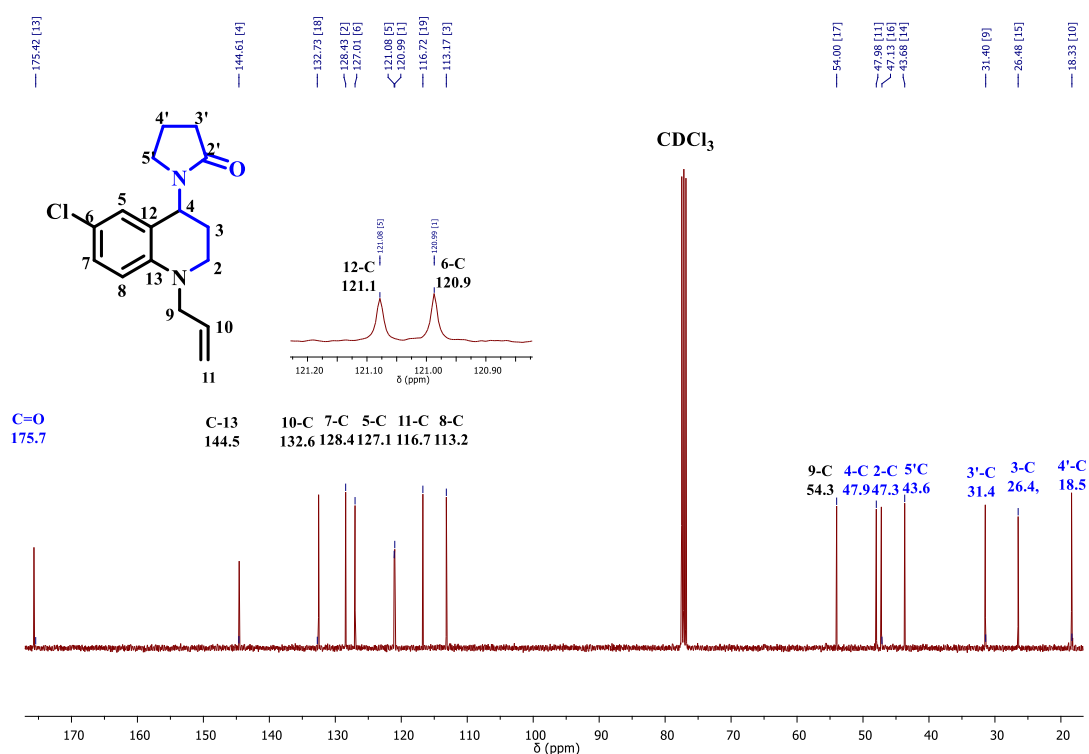
Figura 13. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-alil tetrahydroquinolina **3d**.



Al hacer una ampliación de cada una de las señales en el espectro de ^1H -RMN del compuesto **3d** (Figura 14), se logra determinar las constantes de acoplamiento de algunas de las señales con desdoblamientos característicos. A campos bajos se observan tres señales, la primera de ellas a 7.01 ppm (ddd) con constantes de acoplamiento con $J = 8.8, 2.6, 0.7$ Hz, asociadas al protón 7-H, seguido por la señal a 6.79 ppm (dd) con constantes de acoplamiento $J = 2.6, 1.0$ Hz, asociada al protón 5-H y por último se encuentra a 6.48 ppm (d) con constante de acoplamiento $J = 8.8$ Hz, asociada al protón de la posición 8-H. Con base en lo anterior se deduce que el protón 8-H acopla con el protón 7-H y éste a su vez acopla con el protón 5-H. Hacia campos altos se puede ver una señal a 5.78 ppm

Dentro de todas las señales observadas en el espectro se destacan la señal presente en 175.7 ppm correspondiente al carbono carbonílico del núcleo proveniente de la pirrolidona (Figura 15). Otras señales que aportan significativamente a la elucidación estructural del compuesto tetrahydroquinolínico **3d** ubicadas a 54.3 ppm, 132.6 ppm y 116.7 ppm, las cuales corresponden a los carbonos C-9, C-10, C-11 del fragmento alílico

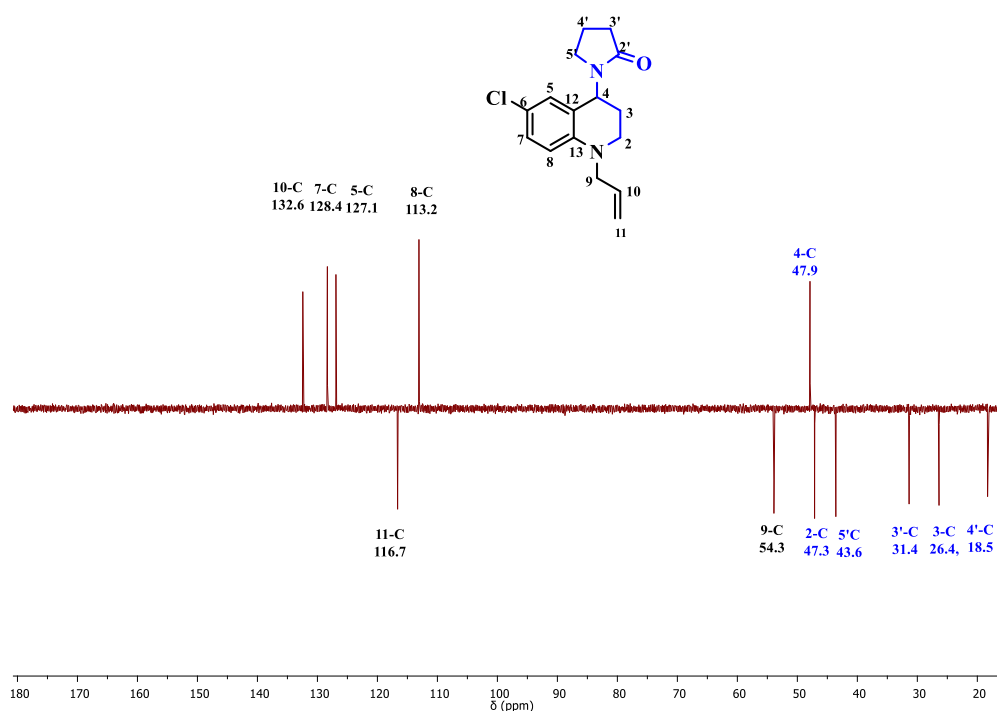
Figura 15. Asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-alil tetrahydroquinolina **3d**



Como complemento de la información extraída a partir del espectro de ^{13}C -RMN se realizaron experimentos de DEPT-135 (Figura 16). Este espectro permitió asignar algunos de los carbonos gracias a la diferencia de fases entre los carbonos secundarios con los carbonos primarios y terciarios, además de omitir los carbonos cuaternarios. De esta manera el espectro muestra siete señales

negativas correspondientes al número de carbonos secundarios dentro de la molécula, muestra cinco señales con fase positiva perteneciente a los carbonos metínicos y omite cuatro señales, equivalentes al número de carbonos cuaternarios.

Figura 16. Espectro DEPT-135 y asignación de señales de la *N*-alil tetrahydroquinolina **3d**.

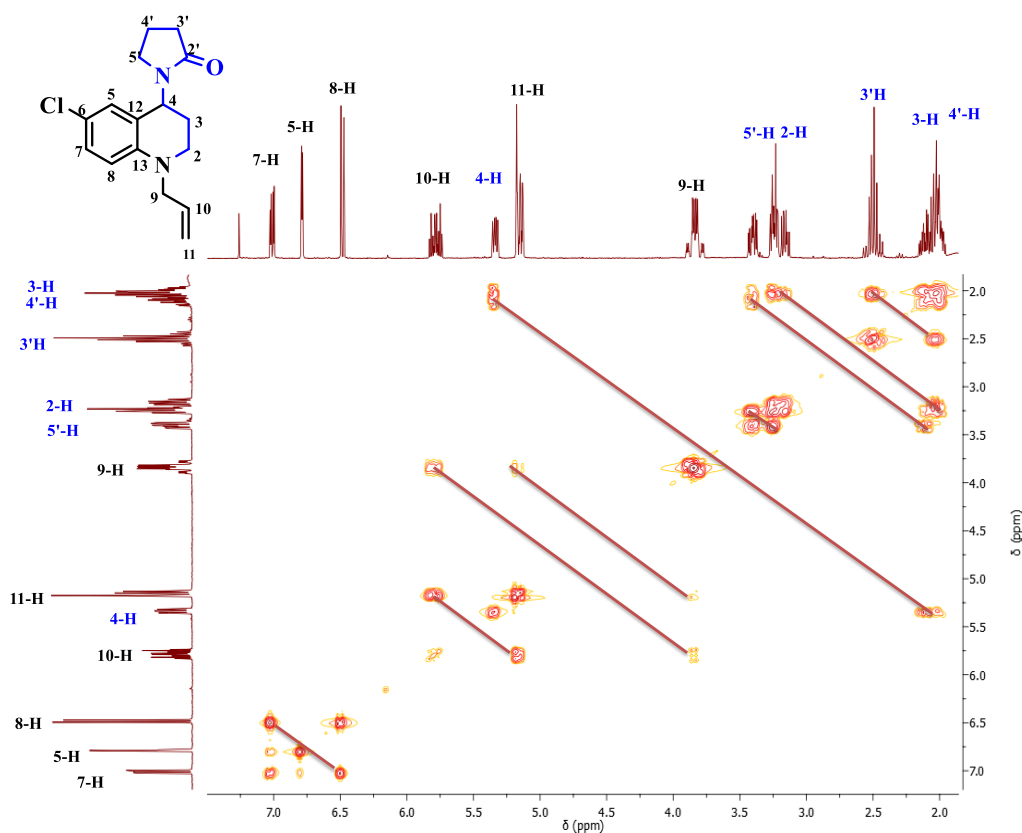


Con el objeto de realizar una inequívoca elucidación estructural, además del análisis de los espectros unidimensionales a continuación se muestra el análisis de los espectros bidimensionales.

El espectro del experimento $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY ayudó a definir la correlación entre algunos protones geminales y vecinales, que no pudieron identificarse por medio de sus constantes de acoplamiento extraídas en el experimento unidimensional. Gracias a las correlaciones observadas en el espectro COSY de la *N*-alil

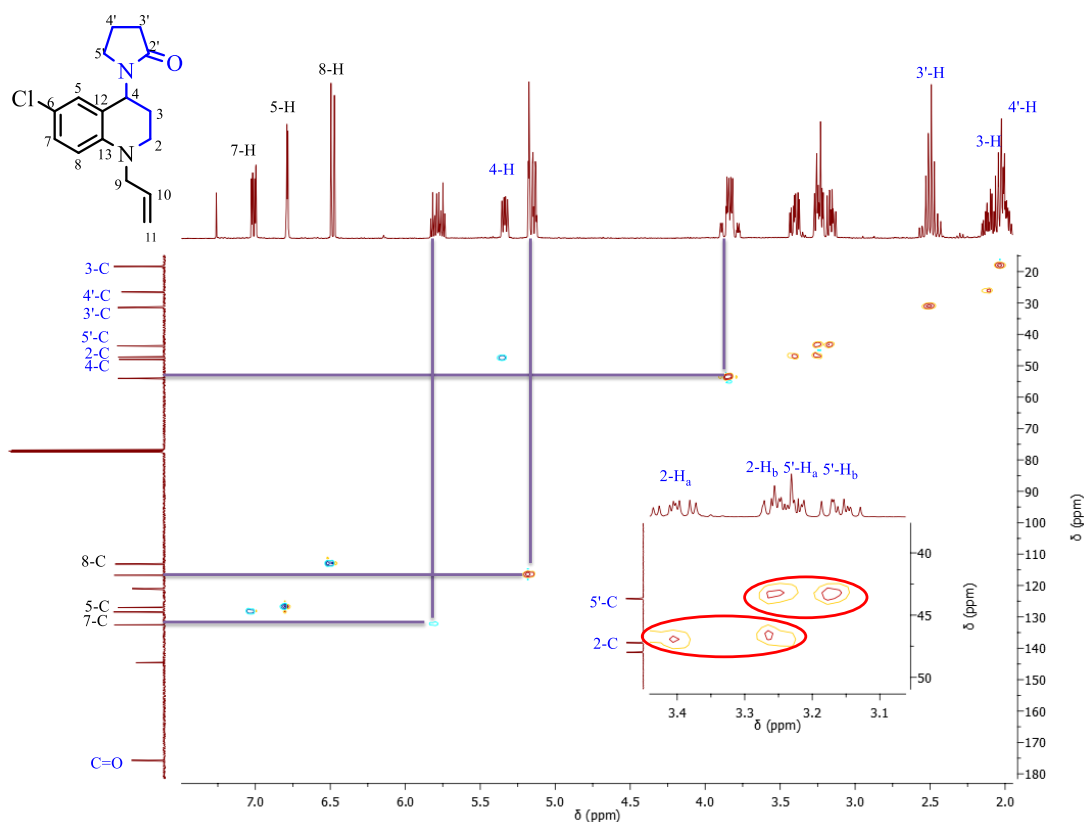
tetrahydroquinolina **3d** se confirma el acoplamiento entre los protones 7-H y 8-H, al igual que el acoplamiento entre 7-H y 5-H detectado por medio de las constantes de acoplamiento en el experimento monodimensional de protones (Figura 17). De la misma forma se evidencia el acoplamiento entre el protón 9-H y los protones 10-H y 11-H, pertenecientes al fragmento alílico. También en este espectro se observa la correlación entre el protón vecinal 3-H y los protones 2-H y 4-H del anillo tetrahydroquinolínico. Finalmente el espectro muestra los acoplamientos entre el protón 4'-H y los protones 3'-H y 5'-H del anillo pirrolidónico. De ésta forma la información estructural hasta ahora mostrada para el compuesto **3d** indica el éxito de la síntesis.

Figura 17. Correlación entre protones en el espectro COSY de la *N*-alil tetrahydroquinolina **3d**.



Por último para determinar los protones diastereotópicos y protones geminales que acoplan entre sí fue necesario analizar el espectro proveniente del experimento $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC. Este espectro permitió confirmar la asignación de todas las señales observadas en el espectro de protones ^1H -RMN a los respectivos átomos de carbonos presentes en el espectro ^{13}C RMN. Además fue de gran importancia analizar la zona entre 2.8 y 3.5 ppm, región del espectro de protones donde se encuentran haciendo parte de varios multipletes las señales asociadas a los dos pares de protones diastereotópicos correspondientes a los protones de las posiciones 2-H y 5'-H. Dichas correlaciones permitieron confirmar correctamente la ubicación de estos protones (Figura 18).

Figura 18. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-alil tetrahydroquinolina **3d**.



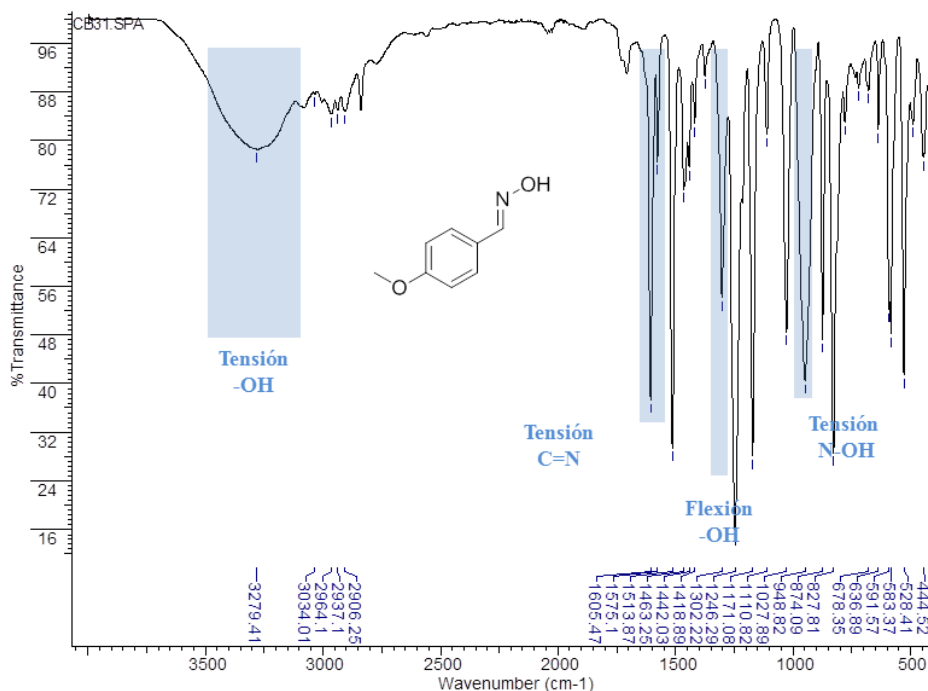
7.3. Obtención de los híbridos moleculares tetrahidroquinolina/isoxazolina

7.3.1. Obtención de las aldoximas metoxilofuncionalizadas (**4a-d**).

La preparación de las aldoximas metoxilofuncionalizadas **4a-d** se realizó a través de la interacción de hidrocloreuro de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) anhidra sobre los correspondientes benzaldehídos metoxilofuncionalizados, en presencia de Na_2CO_3 como base y utilizando metanol como disolvente. La reacción transcurre de manera fácil a temperatura ambiente y en atmósfera abierta con tiempos de agitación de 30 minutos. Los productos crudos obtenidos no fueron sometidos a ningún proceso de purificación, debido a que eran compuestos sólidos y estables, con un porcentaje de conversión a la respectiva aldoxima muy alto indicado por CCF.

Los espectros IR de los compuestos **4a-d** siguen un mismo patrón indicando su similitud estructural. Como ejemplo se muestra el espectro infrarrojo de la oxima del 4-metoxibenzaldehído **4b** (Figura 19), en el cual se observa la vibración de tensión del grupo $-\text{OH}$ y vibración de flexión del mismo presentes en 3279 cm^{-1} y 1302 cm^{-1} , respectivamente. También se observa la banda de vibración de tensión del doble enlace $\text{C}=\text{N}$ presente en 1605 cm^{-1} y por último en 948 cm^{-1} se muestra la banda de vibración de tensión del enlace $\text{N}-\text{OH}$.

Figura 19. Espectro infrarrojo de la oxima del 4-metoxibenzaldehído **4b**.



De ésta forma se muestra el éxito de la síntesis indicando de manera contundente la presencia de grupos funcionales característicos de las aldoximas metoxilofuncionalizadas **4a-d**, todos estos valores se resumen en la tabla 6.

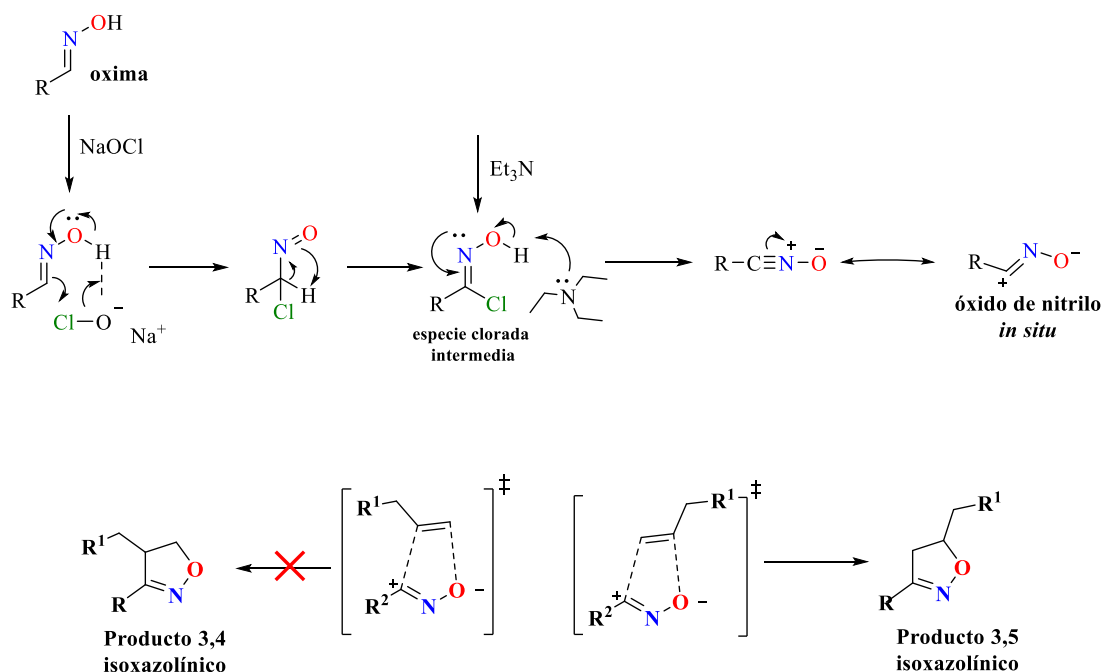
Tabla 6. Bandas de absorción características de los espectros IR de las aldoximas (**4a-d**).

Comp. 4	Bandas de absorción en el espectro IR (cm ⁻¹)			
	Tensión	Tensión	Flexión	Tensión
	OH	C=N	-OH	N-OH
a	3282	1632	1302	947
b	3279	1605	1302	948
c	3444	1601	1338	939
d	3258	1624	1328	937

7.3.2. Síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina polifuncionalizados (**5a-p**).

Para lograr la síntesis los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina (**5a-p**) a través de una ciclación 1,3-dipolar, fue necesario probar una serie de protocolos expuestos en la literatura hasta encontrar el que brindara los mejores resultados. De ésta forma y por medio de ésta reacción se propone un mecanismo, el cual involucra la obtención de un óxido de nitrilo *in situ* obtenido a partir de un proceso de cloración sobre aldoximas preformadas mediado por NaOCl. El respectivo óxido de nitrilo reacciona con el fragmento olefínico (dipolarófilo) de las *N*-alil tetrahydroquinolinas a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar permitiendo la obtención de los andamiajes moleculares híbridos tetrahydroquinolina y 3,5-isoxazolina (Esquema 34).

Esquema 34. Mecanismo propuesto para acceder a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina (**5a-p**).



Para alcanzar excelentes resultados fue necesaria la utilización de NaOCl (en solución al 11%) como especie generadora del 1,3-dipolo a partir de las arilaloximas (**4a-d**). La reacción de cicloadición 1,3-dipolar se llevó a cabo entre el óxido de nitrilo obtenido *in situ* y el fragmento alílico presente en los compuestos tetrahydroquinolínicos **3a-d**, empleando Et₃N como base y diclorometano (DCM) como disolvente a temperatura ambiente. Los respectivos cicloaductos tetrahydroquinolina/isoxazolina fueron obtenidos con buenos rendimientos de reacción y con regioselectividad. Sin embargo, tal como se esperaba, los compuestos fueron obtenidos como mezcla de dos diastereoisómeros inseparables por medio de cromatografía en columna (CC), debido a la presencia de dos centros quirales (C-5 y C-4') presentes, uno en cada heterociclo que conforma el respectivo híbrido molecular.

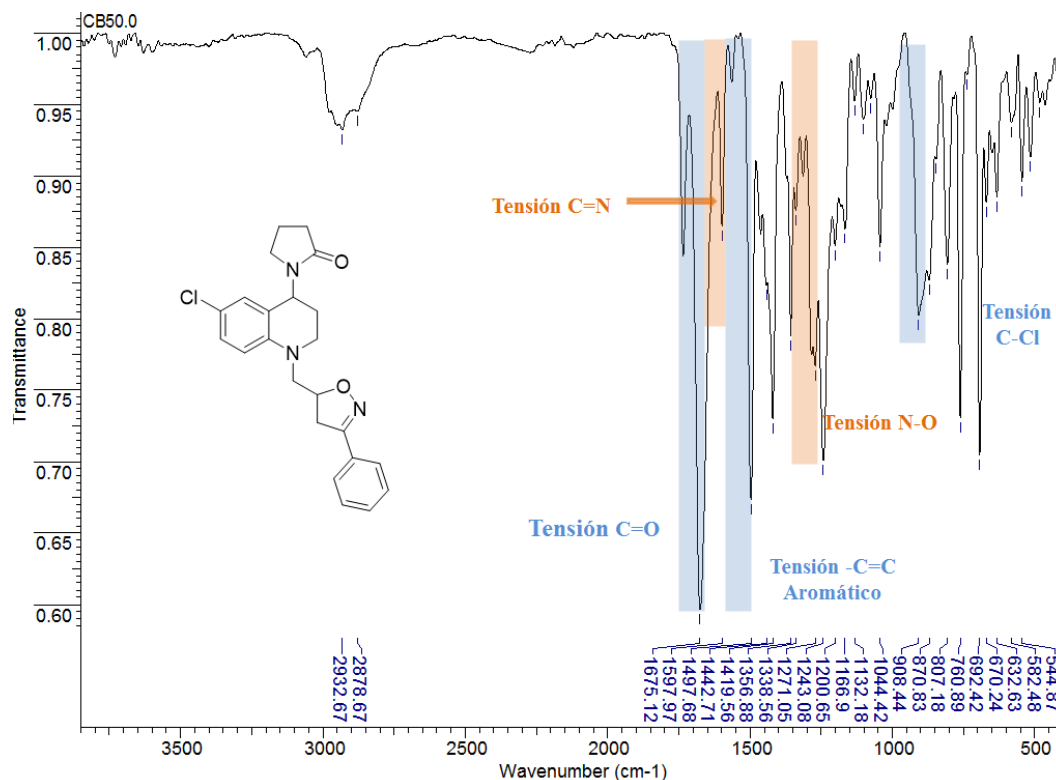
La completa caracterización estructural de híbridos moleculares **5a-p**, se realizó a través del uso de IR como prueba diagnóstica de la formación del compuesto, seguido el análisis de ESI-EM, previa purificación. La confirmación inequívoca de la estructura se llevó a cabo luego de experimentos de RMN mono- (¹H-RMN, ¹³C-RMN, DEPT-135) y bidimensionales (¹H,¹H-COSY y HSQC).

El análisis por medio de espectroscopía infrarroja indicó coherencia entre la estructura de cada molécula y las bandas de absorción resultantes en cada uno de sus espectros, confirmando los grupos funcionales característicos de los híbridos moleculares. A manera de ejemplo se presenta el espectro del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5m** (Figura 20).

En la figura 20 se puede observar la presencia de la banda vibración de tensión del grupo C=O alrededor de 1676 cm⁻¹ correspondiente al fragmento carbonílico de la *N*-vinil-2-pirrolidona. Otras bandas importantes que confirman el éxito de la síntesis son la banda vibración de tensión C=N del anillo isoxazolinico presente en 1597 cm⁻¹, al igual que la vibración de tensión del enlace N-O alrededor 1356 cm⁻¹.

Por último se observan dos bandas correspondientes a la vibración de tensión C=C de los anillos aromáticos y la tensión del enlace C-Cl ubicadas en 1497 cm^{-1} y 908 cm^{-1} respectivamente.

Figura 20. Espectro IR del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5m**.



Los resultados anteriores contribuyen a la elucidación de los principales grupos funcionales y confirman la desaparición de las bandas correspondientes al fragmento alílico de las *N*-alil tetrahydroquinolinas **2a-d**. La información de rendimientos de reacción y bandas características de cada uno de los compuestos sintetizados en ésta etapa se encuentran resumidos en la tabla 7.

Tabla 7. Bandas de absorción características en el IR de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina (**5a-p**).

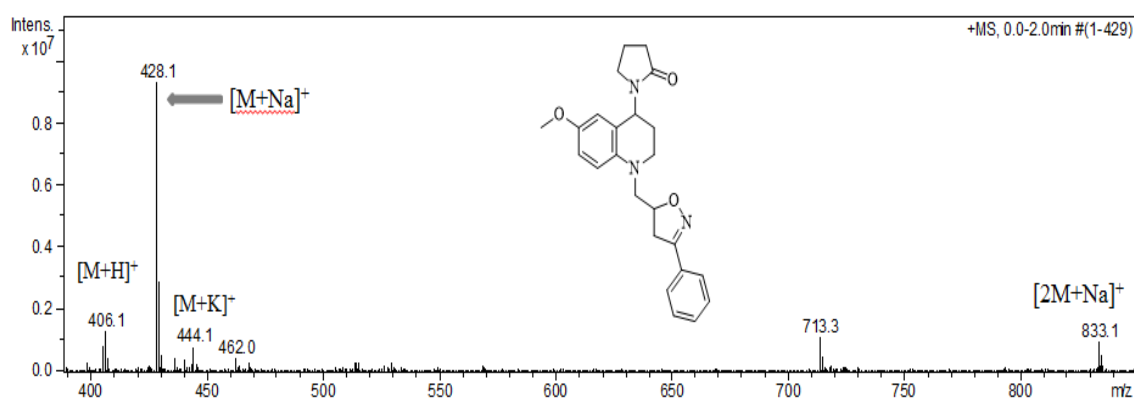
Comp. 5	Bandas de absorción en el espectro IR (cm ⁻¹)				Rend ^a (%)
	Vib. Tensión	Vib. Tensión	Vib. Tensión	Vib. Tensión	
	C=O	C=N	C=C _{Ar}	N-O	
a	1664	1605	1502	1357	74
b	1668	1608	1512	1355	64
c	1666	1602	1514	1366	65
d	1666	1606	1514	1366	65
e	1664	1600	1496	1357	65
f	1676	1606	1514	1359	76
g	1666	1598	1508	1369	63
h	1664	1598	1508	1365	68
i	1668	1606	1502	1357	77
j	1664	1602	1508	1369	70
k	1666	1602	1502	1357	76
l	1670	1597	1504	1369	68
m	1676	1597	1497	1356	74
n	1673	1604	1497	1356	64
o	1674	1599	1499	1369	75
p	1674	1597	1501	1370	75

^a Rendimiento después de separado por CC.

Siguiendo la caracterización de los híbrido moleculares **5a-p**, se empleó la técnica de espectrometría de masas con nebulización por electropray (ESI-MS) en modo positivo con el objeto de determinar las masas nominales de dichos compuestos. A modo de ejemplo se muestra el espectro *full scan* del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5i** (Figura

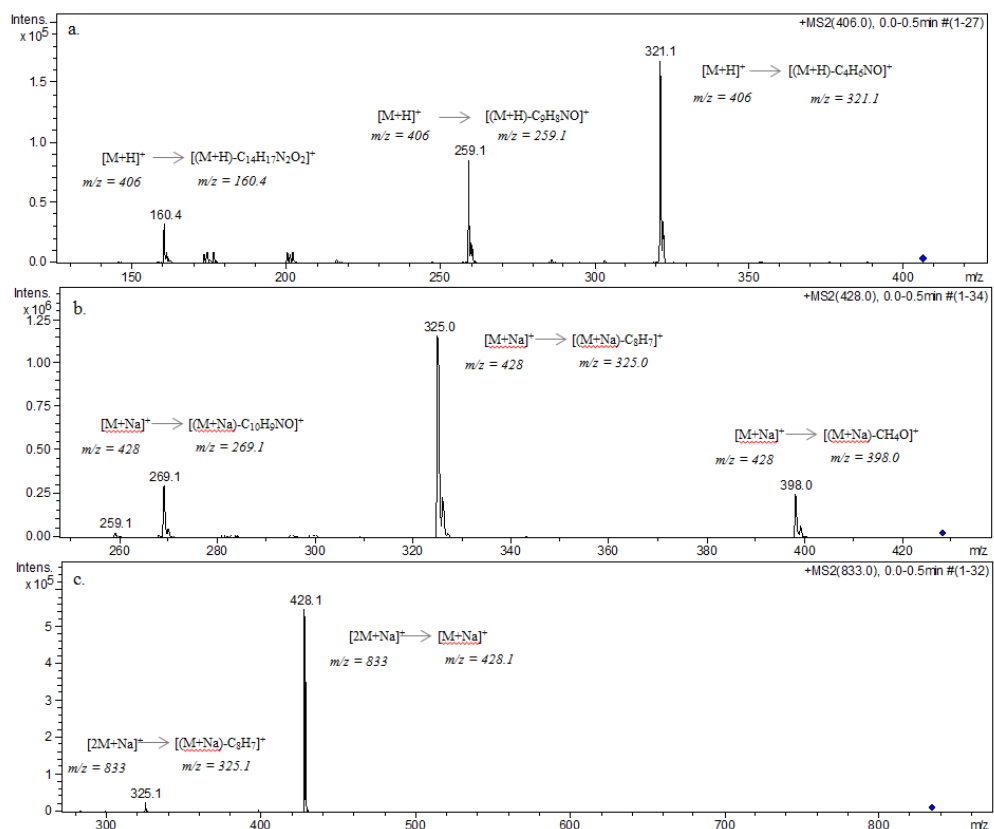
21), en el cual se presentan cuatro señales características. La primera señal se observa en m/z 406 umas y corresponde al aducto del ión molecular y un protón $[M+H]^+$. Además se observan en el espectro las señales asociadas al aducto del ión molecular más un átomo de sodio $[M+Na]^+$ y la formación de un dímero del ión molecular más un átomo de sodio $[2M+Na]^+$ con una relación m/z 428 y 833 umas, respectivamente. Por último se observa una señal en m/z 444 umas y corresponde a la formación al aducto del ión molecular más un átomo de potasio $[M+K]^+$.

Figura 21. Espectro ESI-MS (*full scan*) del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5i**.



Como la técnica ESI-MS permite fragmentar selectivamente una señal con relación masa/carga específica, las señales del espectro *full scan* de la Figura 21 fueron seleccionadas y fragmentadas. Con el objeto de ilustrar el papel de la fragmentación de iones, en el espectro del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5i**, tres fragmentaciones fueron realizadas (Figura 22).

Figura 22. Iones fragmentos obtenidos a partir de los iones aductos del espectro ESI-MS (*full scan*) del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]- 4,5-dihidroisoxazol **5i**. a.[M+H]⁺ b.[M+Na]⁺ c. [2M+Na]⁺



La primera de ellas, es la fragmentación de la señal correspondiente al aducto del ión molecular más un protón [M+H]⁺, el cual generó una señal (*m/z* 321 umas) asociada a la pérdida del fragmento pirrolidónico [(M+H)-C₄H₆NO]⁺. También se observan dos señales asociadas a [(M+H)-C₉H₈NO]⁺, [(M+H)-C₁₄H₁₇N₂O₂]⁺ ubicadas en *m/z* 259 umas y *m/z* 160 umas respectivamente.

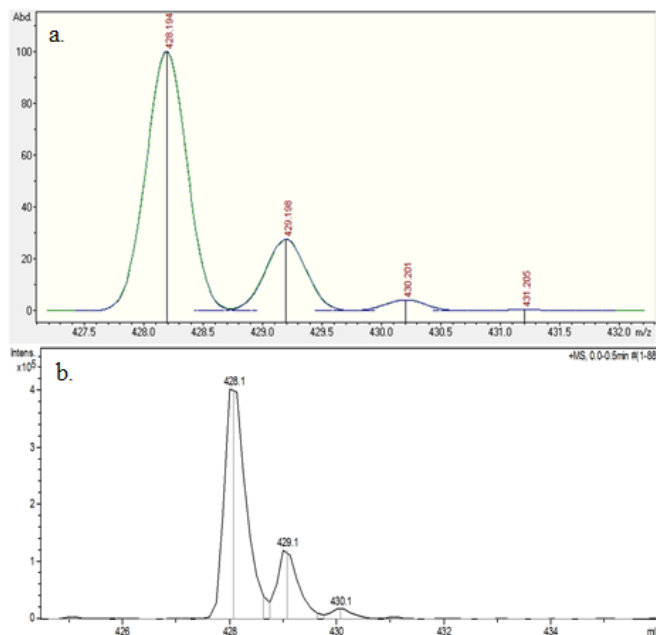
La siguiente fragmentación fue realizada a la señal correspondiente al aducto del ión molecular más un átomo de sodio (*m/z* 428 umas), la cual generó tres señales. La primera de ellas es una señal en *m/z* 398 umas correspondiente al aducto del ión molecular más un átomo de sodio cuando pierde el grupo metoxilo [(M+Na)-

$\text{CH}_4\text{O}]^+$, la otra señal en m/z 325 umas corresponde a $[(\text{M}+\text{Na})-\text{C}_8\text{H}_7]^+$ y la última de estas en m/z 269 umas está asociada a la pérdida de 159 unidades correspondiente a $[(\text{M}+\text{Na})-\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}]^+$.

La última fragmentación se realizó a la señal del dímero molecular más sodio, que como era de esperarse arrojó una señal intensa en m/z 428 umas correspondiente al aducto del ión molecular más un átomo de sodio $[\text{M}+\text{Na}]^+$ y una segunda señal de baja intensidad en m/z 325 umas correspondiente a $[(\text{M}+\text{Na})-\text{C}_8\text{H}_7]^+$.

Al asignar todos los valores característicos de las masas nominales del compuesto **5i**, se muestra también el patrón isotópico del aducto del ión molecular más un átomo de sodio $[\text{M}+\text{Na}]^+$, el cual permite asegurar que los respectivos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina fueron sintetizados y su ión molecular más un átomo de sodio hace parte de la mayoría de los compuestos (Figura 23).

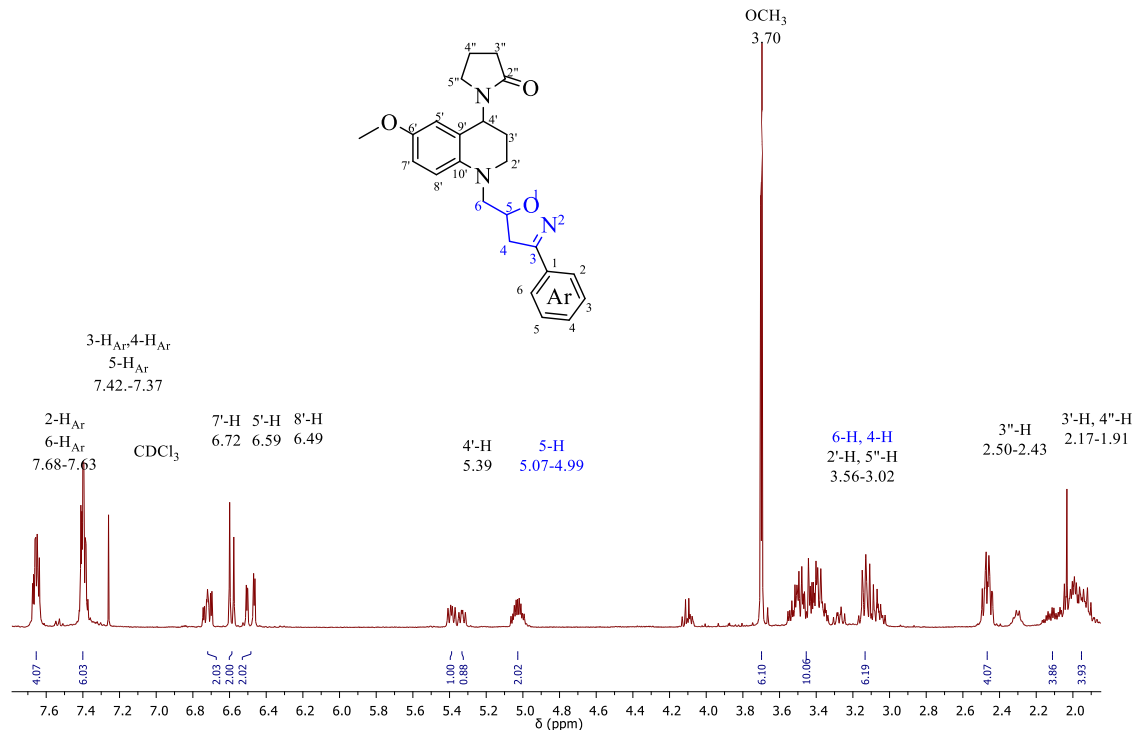
Figura 23. Comparación de la distribución isotópica del ión molecular más protón del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5i**. a. calculada. b. experimental.



Finalmente, las estructuras de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina (**5a-p**) se confirmaron por medio de resonancia magnética nuclear unidimensional (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135) y para algunos casos, la asignación de protones se hizo por medio de los experimentos bidimensionales (COSY, HSQC).

En el espectro de ^1H -RMN del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5i** (Figura 24) se aprecian las señales correspondientes a los respectivos protones presentes en la molécula, al igual que la desaparición de señales de protones características del grupo alílico (5.78 ppm, 5.34 ppm, 3.84 ppm), dando indicio del éxito de la síntesis. Comenzando el análisis desde campos bajos, se ubican cinco señales en el intervalo de 7.68-6.49 ppm correspondientes a los protones aromáticos. Las dos señales siguientes 5.39 ppm y 5.03 ppm fueron asignadas a los protones metínicos 4'-H y 5-H respectivamente, siendo la señal del protón 5-H característica del anillo isoxazolínic. Hacia campos altos se encuentra a 3.70 ppm (d) con un valor de integración de seis aproximadamente siendo ésta la señal correspondiente a los protones del grupo metoxilo de los diastereoisómeros α y β . El siguiente grupo de señales entre 3.56 – 3.02 ppm corresponden a los protones unidos a los carbonos C-6, C-4, C-2', C-5". Por último se observan tres señales (multipletes) asociadas a los protones 3"-H, 3'-H y 4"-H a 2.46 ppm, 2.05 ppm y 1.94 ppm respectivamente.

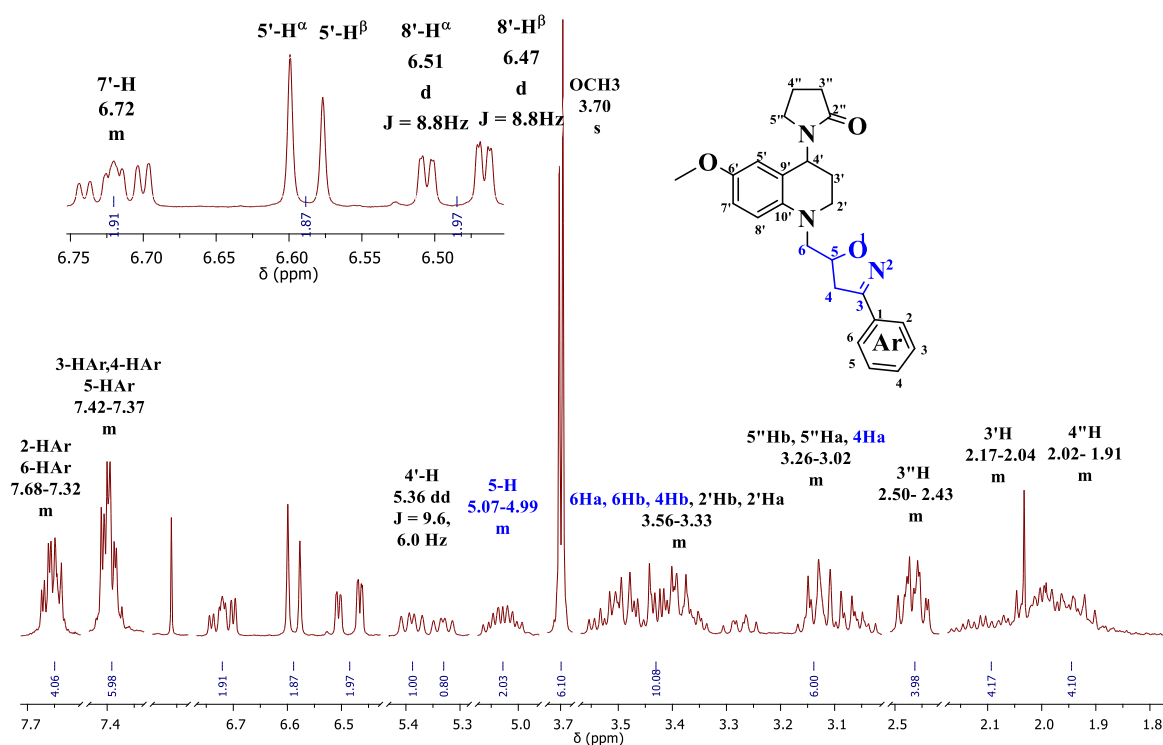
Figura 24. Espectro de ^1H -RMN del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5i**.



Al hacer una ampliación de cada una de las señales en el espectro de ^1H -RMN del compuesto **5i** (Figura 25), se logra determinar las constantes de acoplamiento de cada una de las señales que presentan desdoblamiento característico. Desde campos bajos hacia campos altos, las dos primeras señales a 7.66 ppm y a 7.40 ppm (multipletes), están asociadas a los protones aromáticos 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar} con valor de integración de cuatro y 3-H_{Ar}, 4-H_{Ar}, 5-H_{Ar} con valor de integración de seis. Las siguientes tres señales pertenecen a los protones aromáticos del fragmento tetrahidroquinolínico asignadas como multiplete en 6.72 ppm a 7'-H, seguida por dos (s) asociados al protón 5'-H del diastereoisómero α y β respectivamente y para terminar aparecen dos (d) con constante de acoplamiento $J=8,8$ Hz multipletes asociados a 8'-H de los diastereoisómeros α y β a 6.51 y 6.47 ppm. Hacia campos altos se encuentra un señal (dd) con constantes de acoplamiento $J = 9,6, 6,0$ Hz asociada al protón unido al carbono 4'-C del anillo

tetrahydroquinolínico presente en 5.39 ppm, ésta señal presenta duplicación debido a la presencia de una mezcla de diastereoisómeros α y β . Avanzando hacia campos altos a 3.70 ppm se observa la señal correspondiente a los protones del grupo metoxilo de los diastereoisómeros α y β . Por último cabe mencionar dos multipletes de gran importancia, el ubicado en 3.40 ppm con área de integración diez y en 3.15 ppm con área de integración seis, los cuales corresponden a protones diastereotópicos en las posiciones 6-H, 5"-H, 4-H, 2'-H cuyas asignaciones se explicaran con más detalle en los experimentos bidimensionales

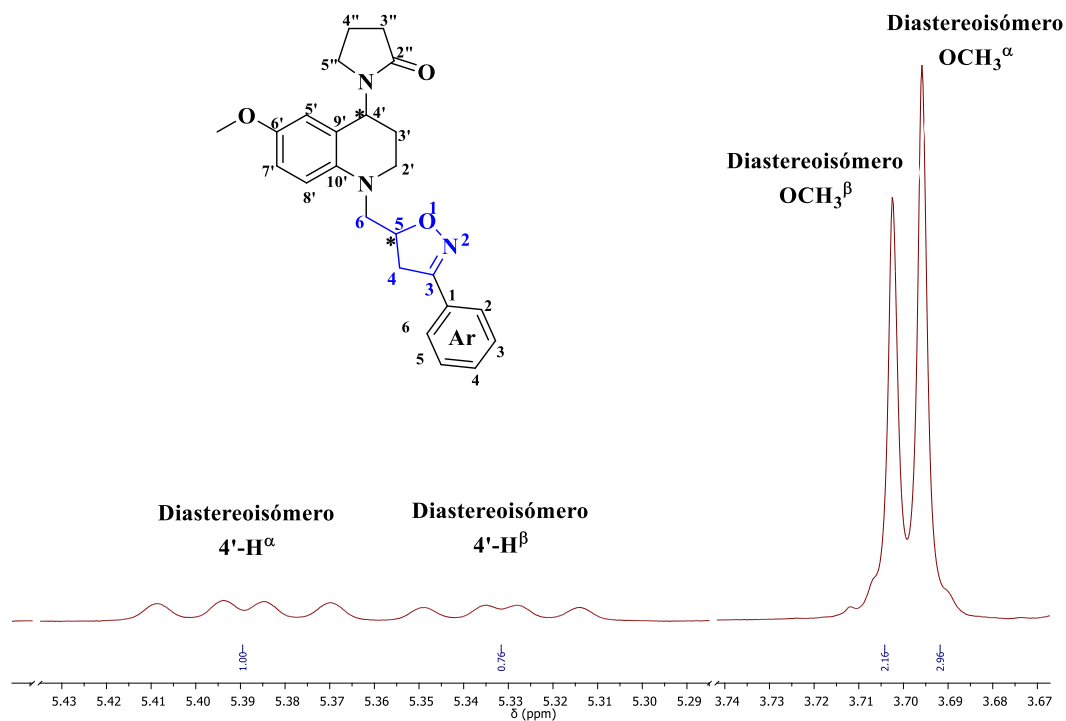
Figura 25. Ampliación de las señales en el espectro de ^1H -RMN del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5i**.



Dentro de los espectros de ^1H -RMN para todos los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolina **5a-p** se encontraron señales, algunas duplicadas,

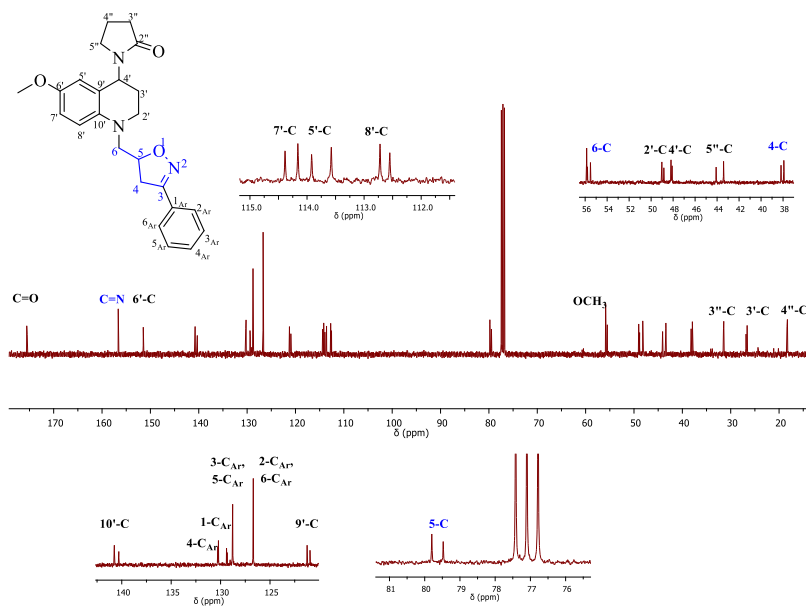
indicando la presencia de una mezcla de diastereoisómeros, asignados como α y β . La relación diastereomérica de los híbridos moleculares se determinó mediante la comparación de las áreas de las señales de ^1H -RMN para los diferentes compuestos. Se encontró que dicha relación es de 58:42 (Figura 26). A manera de ilustración se presentan las señales duplicadas del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5i**. Hacia campos bajos se encuentra la señal del protón 4'-H representada por un par (dd), uno de estos a 5.39 ppm con $J = 9.6, 6.0$ Hz y el otro a 5.33 ppm con $J = 9.6, 6.0$ Hz. Hacia campos altos se encuentra la otra señal que indica la presencia de una mezcla de diastereoisómeros observada a en 3.703 ppm y en 3.696 ppm asignadas cada una como el singlete del diastereoisómero β y diastereoisómero α del grupo metoxilo.

Figura 26. Duplicación de señales en ^1H -RMN para los protones 4'-H y OCH_3 del compuesto **5i**.



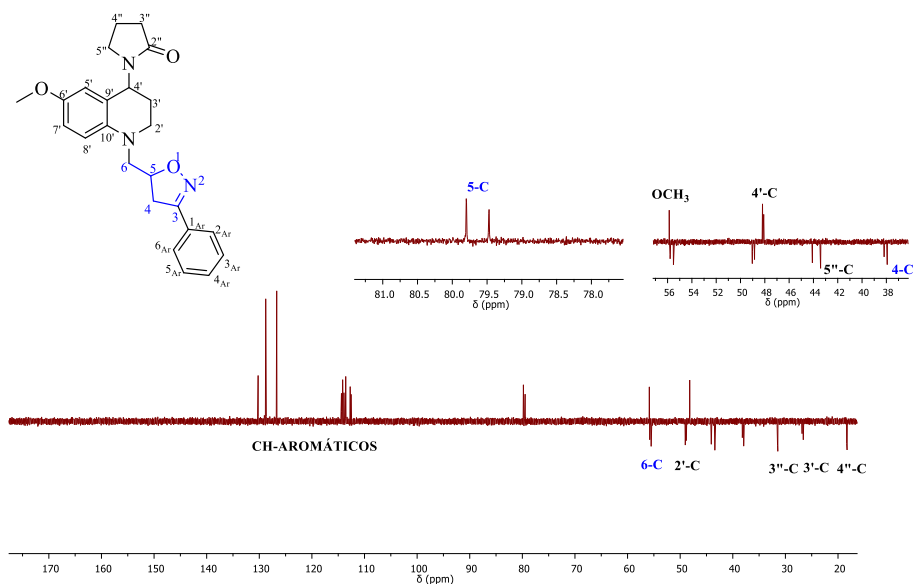
Pasando al análisis del espectro ^{13}C -RMN se evidencia que el número de señales en el espectro coinciden con el número de átomos de carbono presentes en el 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5i**, al igual que la desaparición de las señales características del fragmento alílico de las *N*-alil tetrahydroquinolinas (**3a-d**). También se observan las señales azules (Figura 27) pertenecientes a los carbonos característicos del núcleo 3,5-isoxazolinico, las cuales aparecen a 156 ppm, 79 ppm y 38 ppm, correspondientes a los carbonos C-3, C-5 y C-4 respectivamente. También se observa la señal perteneciente al carbono carbonílico a 175 ppm y otra señal a 56 ppm perteneciente al grupo metoxilo. En este el espectro de ^{13}C -RMN también se observa la duplicación de todas las señales confirmando la presencia de una mezcla de diastereoisómeros.

Figura 27. Asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5i**.



Como complemento de la información extraída a partir del espectro de ^{13}C -RMN se realizaron experimentos de DEPT-135 (Figura 28). Este espectro permitió asignar algunos de los carbonos gracias a la diferencia de fases entre ellos. De ésta forma se observa que el número de señales positivas corresponden con el número de carbonos metílicos y metínicos presentes en el 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5i**. De la misma manera se pueden observar hacia campos altos la aparición de señales negativas correspondientes a los carbonos metilénicos presentes en el híbrido molecular **5i**. En el espectro DEPT-135 también aparecen las señales duplicadas, señales correspondientes a la mezcla de diastereoisómeros presente.

Figura 28. Espectro de DEPT-135 y asignación de señales 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5i**.

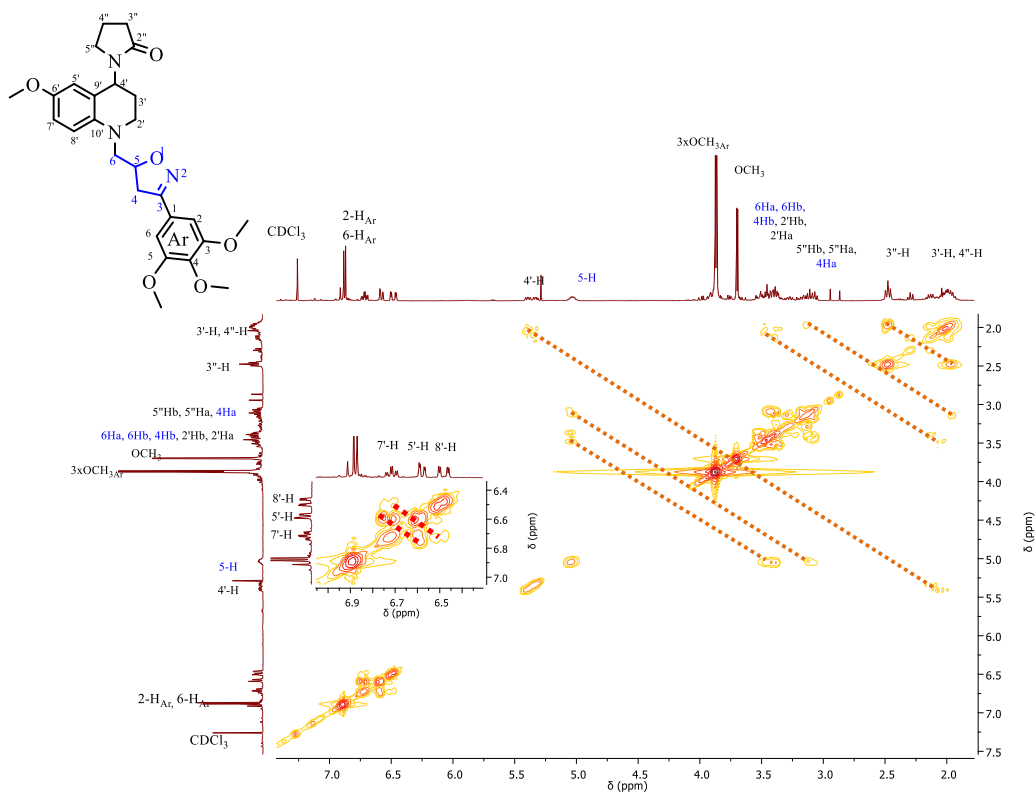


Con el objeto de realizar una inequívoca elucidación estructural, además del análisis de los espectros unidimensionales a continuación se muestra el análisis de los espectros bidimensionales.

El espectro del experimento $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol **5i**,

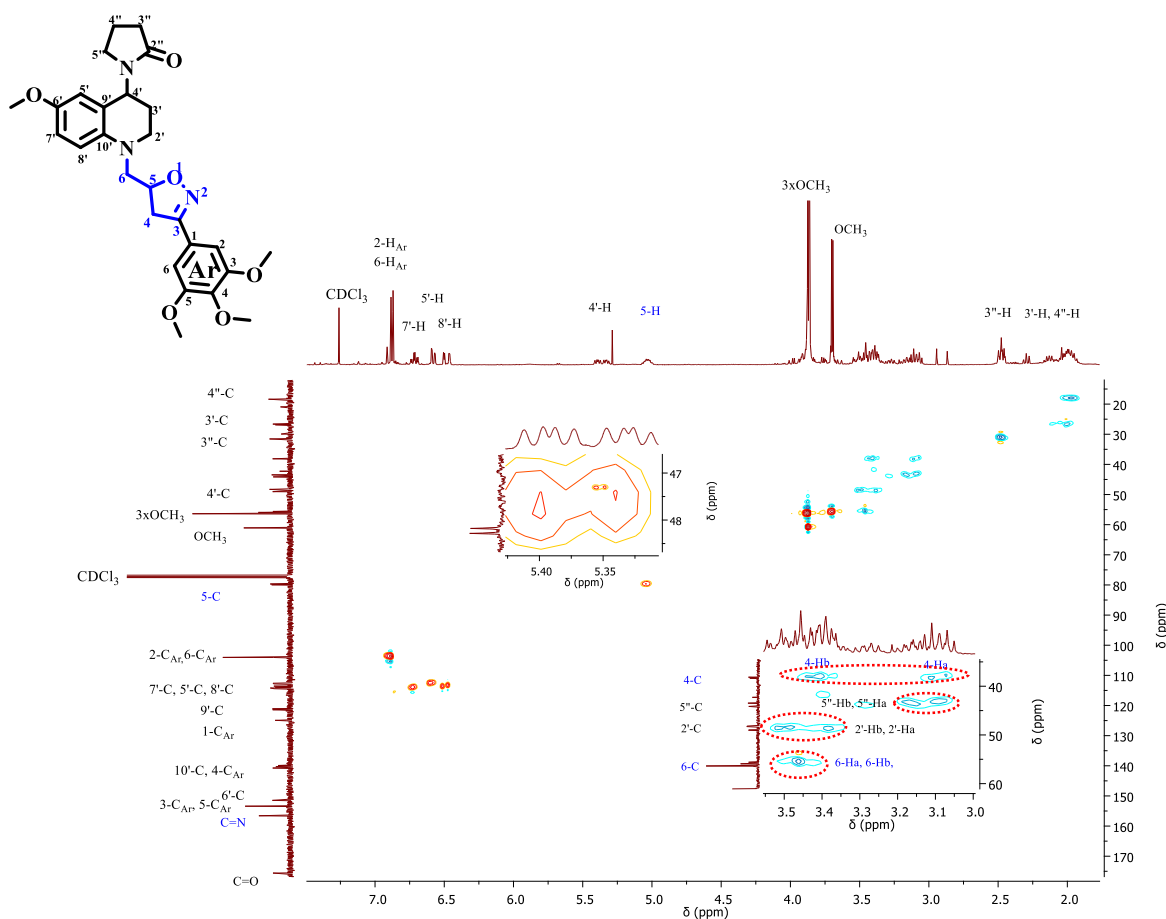
ayuda a definir la correlación de algunos protones geminales y vecinales, que no pudieron identificarse por medio de sus constantes de acoplamiento extraídas en el experimento unidimensional, esto a causa de la presencia de varias señales con multiplicidad no definida. Del espectro se confirma el acoplamiento entre los protones 7'-H y 5'-H al igual que el acoplamiento entre los protones 7'-H y 8'-H, acoples observados en un acercamiento ubicado en la parte inferior izquierda del espectro (Figura 29). También se observa que 4'-H acopla con su vecino 3'-H. Otra correlación fundamental es la presentada entre 5-H y los protones diastereotópicos de 6-H y 4-H. Por último se presentan las correlaciones pertenecientes a los protones metilénicos del fragmento pirrolidónico asignados a los multipletes faltantes.

Figura 29. Correlación entre protones en el espectro COSY del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol **51**.



Por último para determinar los protones diastereotópicos y los protones geminales que acoplan entre sí fue necesario analizar el espectro proveniente del experimento $^1\text{H},^{13}\text{C}$ HSQC. En la Figura 30 se presenta el espectro bidimensional HSQC con el cual se asignó la ubicación de cada protón y de cada carbono presente en la estructura de manera inequívoca. En éste experimento se observa que existen cuatro pares de protones diastereotópicos pertenecientes a los protones 2'-H, 4-H, 5''-H y 6-H, mostrados con claridad en el acercamiento de la parte inferior derecha del espectro, en donde se observa cada par de protones encerrado en un óvalo rojo para su distinción.

Figura 30. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol **5I**.



CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados obtenidos para la síntesis de las cuatro nuevas *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4 tetrahydroquinolinas, logran demostrar la validez y versatilidad de la ruta sintética diseñada e implementada en LQOBio, en la División de Desarrollo de Nuevas Metodologías en Síntesis, utilizando tres componentes (*N*-alilanilinas preformadas, formaldehído y *N*-vinilpirrolidona) y la reacción de imino Diels-Alder en su versión catiónica.

Se estableció que las aril aldoximas sintetizadas no necesitan purificaciones adicionales después de ser sintetizadas ya que eran compuestos sólidos y estables, con un porcentaje muy alto de conversión a la respectivo producto y esto fue indicado por medio de cromatografía en capa fina (CCF).

Se sintetizaron dieciséis nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolininas por medio de la reacción de ciclación 1,3-dipolar, realizada entre las nuevas *N*-alil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4 tetrahydroquinolinas y las correspondientes aril aldoximas metoxilo funcionalizadas, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son reportadas por primera vez obtenidos como mezclas de diastereoisómeros.

Con el objetivo de mejorar los rendimientos de la reacción de ciclación 1,3-dipolar, se recomienda continuar con la búsqueda de nuevas condiciones de reacción y utilizar un nuevo tipo de generador de óxido de nitrilo (especie dipolar) que permita un proceso "one pot" partiendo desde el aldehído y creando una oxima *in situ*, para la síntesis de los respectivos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazolinina polifuncionalizados.

Se recomienda buscar condiciones de reacción que favorezcan la formación de uno de los diastereoisómeros para así llevar el proceso hacia una síntesis más fina con mejores resultados para posibles aplicaciones.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. March, J. Advanced Organic Chemistry "Reactions, Mechanism and Structure", 4^a ed. New York: John Wiley & Sons. **1991**. p. 839-852.
2. Souer, J. Diels-Alder Reactions II: The Reaction Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 16-33.
3. Reymond, S.; Cossy, J. Copper-Catalyzed Diels-Alder Reactions. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5359-5406.
4. Tormena, C.; Lacord, V.; Oliveira, K. Revisiting the Stability of endo/exo Diels-Alder Adducts between Cyclopentadiene and 1,4-benzoquinone. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 112-118.
5. Hong, Y.; Hu, W.; Guan, Z. Enzyme-Catalyzed Direct Three component Aza-Diels-Alder Reaction Using Hen Egg White Lysozyme. *J. Org. Chem.* **2011**, 77, 200-207.
6. Álvarez, M.; Muñoz, M.; Rodriguez, I. Silver-Mediated Synthesis of Heterocycles. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3174-3198.
7. Feliu, L.; Vera, P.; Albericio, F.; Álvarez, M. Advances in solid-Phase Cycloadditions for Heterocyclic Synthesis. *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 521-565.
8. Boger, D. Diels-Alder Reactions of Heterocyclic azadienos: Scope and Applications. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 781-793.
9. Buonora, P.; Olsen, J.; Oh, T. Recent developments in Imine Diels-Alder reactions. *Tetrahedron.* **2010**, 57, 6099-6138.

10. Sauer, J.; Sustmann, R. Mechanistic Aspects of Diels Alder Reactions: A Critical Survey. *Angew. Chem.* **1980**, 19, 779-807.
11. Coldham, I.; Hufteon, R. Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765-2809.
12. Huisgen, R. The Concerted Nature of 1,3-Dipolar Cycloadditions and the Questions of Diradical Intermediates. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 403-419.
13. Gothelf, K.; Jorgensen, K. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863-909.
14. Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. Constructions of Enantiopure Pyrrolidine Ring System via Asymmetric [3+2]-Cycloaddition of Azomethine Ylides. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484-4517.
15. Sustmann, R. Orbital energy control of cycloaddition reactivity. *Pure Appl. Chem.* **1974**, 40, 569-593.
16. Omura, S.; Nakagawa, A. Structure of Virantmycin, A Novel Antiviral Antibiotic. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2199-2202.
17. Luo, C.; Huang, Y. A Highly Diastereo and Enantioselective Synthesis of Tetrahydroquinolines: Quaternary Stereogenic Center Inversion and Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8193-8196.
18. Xia, C.; Hony, L.; Ma, D. Total synthesis of (±)-martineline. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9405-9409.

19. Batey, R.; Simoncic, P.; Lin, D.; Smyi, R.; Lough, A. A three component coupling protocol for the synthesis of substituted hexahydropyrrolo[3,2-c]quinolones. *Chem. Commun.* **1999**, 12, 651-652.
20. Ma, D.; Xia, C.; Jiang, J.; Zhang, J. First total synthesis of martinellie Acid, a Naturally Occurring Bradykinin Receptor Antagonist. *Org. Lett.* **2002**, 14, 2189-2191.
21. Bazin, M.; Kuhn, C. Use of Quinolinium Salts in Parallel Synthesis for the Preparation of 4-Amino-2-alkyl-1,2,3,4-Tetrahydroquinoline. *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 302-308.
22. Nagata, N.; Kawai, K.; Nakanishi, I. Subtle Structural Changes in THQs, A New Class of Nonsteroidal Selective Androgen Receptor Modulators, Induce Different Functions. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, 52, 2254-2257.
23. Nalla, L.; Bauer, K.; Bendale, P.; Rivas, K.; Horney, C.; Pensyala, P.; Floy, D.; Lombardo, L.; Williams, D.; Hamilton, A.; Sebti, S.; Gelb, M.; van Hoorhis, V. Farnesyltransferase Inhibitors Exhibit Potent Antimalarial Activity. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3704-3713.
24. Wang, X.-F.; Wang, S.-B.; Ohkoshi, E.; Wang, L.-T.; Hamel, E.; Qian, K.; Xie, L. N-aryl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolines: a novel class of antitumor agents targeting the colchicine site on tubulin. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 67, 196-207.
25. Gerard, B.; Welzel, M.; Donkele, E.; Kesavan, S.; Akella, L.; XU, H.; Jacobsen, E.; Marcaurell, L. Application of a catalytic Asymmetric Povarov Reaction using Chiral Ureas to the Synthesis of a Tetrahydroquinoline Library. *ACS. Comb.* **2012**, 14, 621-630.

- 26.** Crousse, B.; Begué, J.; Delpm, D. Synthesis of 2-CF₃-Tetrahydroquinoline and Quinoline Derivates from CF₃-N-Aryl-aldimine. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5009-5013.
- 27.** Sundararajan, G.; Diabagaran, N.; Varghese, B. First Asymmetric Synthesis of Quinoline Derivates By Inverse Electron Demand (IED) Diels-Alder Reaction Using Chiral Ti (IV) Complex. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1973-1976.
- 28.** Chen, Y.; Lee, Y. R. FeCl₃-Catalyzed Synthesis of 2-Methyl-4-Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives by the Imino Diels-Alder Reaction. *Bull Korean. Chem. Soc.* **2005**, 32, 2485-2488.
- 29.** Kouznetsov, V. V.; Romero Bohórquez, A. R.; Astudillo, L.; Fierro, R. An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines based on three component imino Diels-Alder reaction. *Mol. Divers.* **2006**, 10, 29-37.
- 30.** Romero Bohórquez, A. R.; Merchán Arenas, D. M.; Kouznetsov, V. V. Reacción de Imino Diels-Alder de 3 componentes con precursores de origen natural. Generación de Nuevas Tetrahydroquinolinas 2,4-diarilsustituidas. *Scientia et Technica.* **2007**, 33, 91-95.
- 31.** Grieco, P.; Bahsas, A.; Ali. R. Reversal in the cyclocondensation of cyclopentadiene with heterodienophiles derived from aryl amines and aldehydes: Synthesis of novel tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 29, 5855-5858.
- 32.** Katritzky, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. Additions of 1-(Aminomethyl)benzotriazol to Enaminas, and Vinyl Ethers: Novel Routes to 1,3-Diamines and Tetrahydroquinolines. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 812-813.
- 33.** Katritzky, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. A Versatile Method for the preparation of Substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7631-7640.

- 34.** Talukdar, S.; Chen, C.; Fang, J. A stereoselective Route to Polysubstituted Tetrahydroquinolines by Benzotriazole-Promoted Condensation of Aliphatic Aldehydes and Aromatic Amines. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3148-3153.
- 35.** Beifuss, U.; Herde, A.; Ledderhose, S. Highly diastereoselective synthesis of octahydroacridines by domino imine condensation intramolecular polar $[4\pi^++2\pi]$ cycloaddition of anilines and α -unsaturated aldehydes. *Chem. Commun.* **1996**, 1213-1214.
- 36.** Chen, R.; Qian, C. One-pot synthesis of tetrahydroquinolines catalyzed by $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ in aqueous solution. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2543-2548.
- 37.** Beifuss, U.; Ledderhose, S. Intermolecular polar $[4\pi^++2\pi]$ Cycloadditions of Cationic 2-Azabutadienes from Thiomethylamines: A New and Efficient Method for the Regio and Diastereo-selective Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines. *J. Chem. Soc. Commun.* **1995**, 2137-2138.
- 38.** Beifuss, U.; Kunz, O.; Ledderhose, S.; Taraschewski, M.; Yonko, C. Cationic 2-azabutadienes from α -Arylamino sulfones and α -Arylamino nitriles: Intermolecular polar $[4\pi^++2\pi]$ Cycloadditions for the Regio and Diastereoselective Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines. *Synlett.* **1996**, 34-36.
- 39.** Tangallapally, R.; Sun, D.; Dudha, N.; Leo, R.; Lenaerts, A.; Meibohm, B.; Lee, R. Discovery of Novel isoxazolines as anti-tuberculosis agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6638-6642.
- 40.** Vilela, G.; Rosa, R.; Schneider, R.; Bechtold, H.; Eccher, J. Expedient preparation of isoxazoles from Δ^2 -isoxazolines as advanced intermediates for functional materials. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6569-6572.

41. Pitts, W.; Wityak, J.; Smallher, J.; Tobin, E.; Jetter, J.; Hadhav, P. Isoxazolines as Potent Antagonist of the Integrin $\alpha\beta 3$ *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 27-40.
42. Habedd, A.; Praveen, P.; Knaus, E. Design and Synthesis of 4,5-Diphenyl-4-isoxazolines: Novel Inhibitors of Cyclooxygenase-2-with Analgesic and Antiinflammatory Activity. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2921-2927.
43. Pirrung, M.; Tumen, N.; Raetz, R.; Jackman, J.; Snohalatha, K.; Mcclerren, A.; Fierke, C.; Gantt, S.; Rusche, K. Inhibition of the Antibacterial Target UDP-(3-o-acyl)-N-acetylglucosamine Diacetylase(Lpxc): Isoxazoline zinc Amidasa Inhibitors Bearing Diverse Metal Binding Groups. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4359-4370.
44. Gaonkar, S.; Lokonata, K.; Prabhuswamy, B. Synthesis of novel 3-(5-ethyl-2-(2-phenoxy-*p*-ethyl)-pyridin)-5-substituted isoxazoline libraries via 1,3-dipolar cycloaddition and evaluation of antimicrobial activities. *Med. Chem Res.* **2007**, 15, 407-417.
45. Ribeiro, C.; Amaral, J. D.; Rodrigues, C. M. P.; Moreira, R.; Santos, M. Synthesis and evaluation of spiroisoxazoline oxindoles as anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 577-584.
46. Goncalves, R.; DosSantos, M.; Bernadat, G.; Bonnet, D.; Crousse, B. A one-pot synthesis of 3-trifluoromethyl-2-isoxazolines from trifluoromethyl aldoxime. *J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2387-2394.
47. Minakata, S.; Okumura, S.; Nagamachi, T.; Takeda, Y. Generation of Nitrile Oxides from Oximes Using *t*-BuOI and their cycloaddition. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2966-2969.

48. Dadiboyena, S.; Nefzi, A. Solid Phase Synthesis of Isoxazole and Isoxazoline-carboxamides via [2+3]-Dipolar Cycloaddition Using Resin-bound Alkynes or Alkenes. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2096-2099.
49. Pruitt, R.; Pinto, J.; Estrella, J.; Bostrom, L.; Knabb, M.; Wong, P.; Wexler, R. Isoxazolines and isoxazoles as factor Xa inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 10, 685-689.
50. Sammelson, R. E.; Ma, T.; Galletta, J.; Verkman, A.; Kurth, J. 3-(2-Benzyloxyphenyl)isoxazoles and isoxazolines: synthesis and evaluation as CFTR activators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2509-2512.
51. Bakaboli, M.; Moeinpour, F.; Birjandi, S.; Davoodnia, A. 1,3-Dipolar Cycloaddition of 4-Chlorobenzonitrile Oxide with Some Dipolarophiles: Theoretical Analysis of Regioselectivity. *J. Heterocyclic Chem.* **2013**, 50, 188-193.
52. Vieira, A.; Bryk, F. R.; Conte, G.; Bortoluzzi, A. J.; Gallardo, H. 1,3-Dipolar cycloaddition reaction applied to synthesis of new unsymmetric liquid crystal compounds-based isoxazole. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 905-908.
53. Kasim, R.; Lokanatha, K.; Abdu, E. One pot synthesis of new series 3,4,5-trisubstituted dihydroisoxazoline derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides with chalcones. *J. Chem. Sci.* **2013**, 125, 799-806.
54. Bigdeli, M.; Halimehjani, A.; Mohemmed, M.; Sagharichi, P. Preparation of Novel Di-isoxazolines Using Bis (nitrile oxide) 1,3-Dipolar cycloaddition Methodology. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, 49, 926-928.

- 55.** Sadashiva, M. P.; Doreswamy, B. H.; Rangappa, K. S.; Sridhar, M.; Prasad, J. S. Synthesis and crystal structure of 5-allyl-5*H*-dibenzo[b,f]azepine. *J. Chem Crystallogr.* **2005**, 35, 171-175.
- 56.** Sadashiva, M. P.; Basappa, S.; Nanjundaswamy, S.; Li, F.; Manu, K. A.; Sengottuvelan, M.; Rangappa, K. S. Anti-cancer activity of novel dibenzo[b,f]azepine tethered isoxazoline derivatives. *BMC. Chem Biol.* **2012**, 12, 1-11.
- 57.** Fascio, M. L.; D'Accorso, N. B.; Pellón, R. F.; Docampo, M. L. Synthesis of Novel Carbohydrate Acridinone Derivatives with Potential Biological Activities using 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 4209-4217.
- 58.** Kamal, A.; Bharathi, E. V.; Reddy, J. S.; Ramaiah, M. J.; Dastagiri, D.; Reddy, M. K.; Bhadra, M. P. Synthesis and biological evaluation of 3,5-diaryl isoxazoline/isoxazole linked 2,3-dihydroquinazolinone hybrids as anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 691-703.
- 59.** Sarveswari, S.; Vijayakumar, V. Synthesis and characterization of new 3-(4,5-dihydro-5-aryl)isoxazol-3-yl)-4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones and 3-(4-styryl)isoxazolo[4,5-*c*]quinolin-4(5*H*)-one derivatives. *Arab. J. Chem.* **2011**, 2, 1-5.
- 60.** Tiwari, V.; Parvez, A.; Meshram, J. Benign methodology and improved synthesis of 5-(2-chloroquinolin-3-yl)-3-phenyl-4,5-dihydroisoxazoline using acetic acid aqueous solution under ultrasound irradiation. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, 18, 911-916.

BIBLIOGRAFÍA

Álvarez, M.; Muñoz, M.; Rodríguez, I. Silver-Mediated Synthesis of Heterocycles. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3174-3198.

Bakaboli, M.; Moeinpour, F.; Birjandi, S.; Davoodnia, A. 1,3-Dipolar Cycloaddition of 4-Chlorobenzonitrile Oxide with Some Dipolarophiles: Theoretical Analysis of Regioselectivity. *J. Heterocyclic. Chem.* **2013**, 50, 188-193.

Batey, R.; Simoncic, P.; Lin, D.; Smyi, R.; Lough, A. A three component coupling protocol for the synthesis of substituted hexahydropyrrolo[3,2-c]quinolones. *Chem. Commun.* **1999**, 12, 651-652.

Bazin, M.; Kuhn, C. Use of Quinolinium Salts in Parallel Synthesis for the Preparation of 4-Amino-2-alkyl-1,2,3,4-Tetrahydroquinoline. *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 302-308.

Beifuss, U.; Herde, A.; Ledderhose, S. Highly diastereoselective synthesis of octahydroacridines by domino imine condensation intramolecular polar $[4\pi^++2\pi]$ cycloaddition of anilines and α -unsaturated aldehydes. *Chem. Commun.* **1996**, 1213-1214.

Beifuss, U.; Kunz, O.; Ledderhose, S.; Taraschewski, M.; Yonko, C. Cationic 2-azabutadienes from α -Arylamino-sulfones y α -Arylamino-nitriles: Intermolecular polar $[4\pi^++2\pi]$ Cycloadditions for the Regio and Diastereoselective Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines. *Synlett.* **1996**, 34-36.

Beifuss, U.; Ledderhose, S. Intermolecular polar $[4\pi^++2\pi]$ Cycloadditions of Cationic 2-Azabutadienes from Thiomethylamines: A New and Efficient Method for

the Regio and Diastereo-selective Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines. *J. Chem. Soc. Commun.* **1995**, 2137-2138.

Bigdeli, M.; Halimehjani, A.; Mohemmed, M.; Sagharichi, P. Preparation of Novel Di-isoxazolines Using Bis (nitrile oxide) 1,3-Dipolar cycloaddition Methodology. *J. Heterocyclic. Chem.* **2012**, 49, 926-928.

Boger, D. Diels-Alder Reactions of Heterocyclic azadienos: Scope and Applications. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 781-793.

Buonora, P.; Olsen, J.; Oh, T. Recent developments in Imine Diels-Alder reactions. *Tetrahedron.* **2010**, 57, 6099-6138.

Chen, R.; Qian, C. One-pot synthesis of tetrahydroquinolines catalyzed by Dy(OTf)₃ in aqueous solution. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2543-2548.

Chen, Y.; Lee, Y. R. FeCl₃-Catalyzed Synthesis of 2-Methyl-4-Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives by the Imino Diels-Alder Reaction. *Bull Korean. Chem. Soc.* **2005**, 32, 2485-2488.

Coldham, I.; Hufteon, R. Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765-2809.

Crousse, B.; Begué, J.; Delpm, D. Synthesis of 2-CF₃-Tetrahydroquinoline and Quinoline Derivates from CF₃-N-Aryl-aldimine. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5009-5013.

Dadiboyena, S.; Nefzi, A. Solid Phase Synthesis of Isoxazole and Isoxazoline-carboxamides via [2+3]-Dipolar Cycloaddition Using Resin-bound Alkynes or Alkenes. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2096-2099.

Fascio, M. L.; D'Accorso, N. B.; Pellón, R. F.; Docampo, M. L. Synthesis of Novel Carbohydrate Acridinone Derivatives with Potential Biological Activities using 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 4209-4217.

Feliu, L.; Vera, P.; Albericio, F.; Álvarez, M. Advances in solid-Phase Cycloadditions for Heterocyclic Synthesis. *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 521-565.

Gaonkar, S.; Lokonata, K.; Prabhuswamy, B. Synthesis of novel 3-(5-ethyl-2-(2-phenoxy-*p*-ethyl)-pyridin)-5-substituted isoxazoline libraries via 1,3-dipolar cycloaddition and evaluation of antimicrobial activities. *Med. Chem Res.* **2007**, 15, 407-417.

Gerard, B.; Welzel, M.; Donkele, E.; Kesavan, S.; Akella, L.; XU, H.; Jacobsen, E.; Marcaurell, L. Application of a catalytic Asymmetric Povarov Reaction using Chiral Ureas to the Synthesis of a Tetrahydroquinoline Library. *ACS. Comb.* **2012**, 14, 621-630.

Goncalves, R.; DosSantos, M.; Bernadat, G.; Bonnet, D.; Crousse, B. A one-pot synthesis of 3-trifluoromethyl-2-isoxazolines from trifluoromethyl aldoxime. *J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2387-2394.

Gothelf, K.; Jorgensen, K. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863-909.

Grieco, P.; Bahsas, A.; Ali, R. Reversal in the cyclocondensation of cyclopentadiene with heterodienophiles derived from aryl amines and aldehydes: Synthesis of novel tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 29, 5855-5858.

Habed, A.; Praveen, P.; Knaus, E. Design and Synthesis of 4,5-Diphenyl-4-isoxazolines: Novel Inhibitors of Cyclooxygenase-2 with Analgesic and Antiinflammatory Activity. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2921-2927.

Hong, Y.; Hu, W.; Guan, Z. Enzyme-Catalyzed Direct Three component Aza-Diels-Alder Reaction Using Hen Egg White Lysozyme. *J. Org. Chem.* **2011**, 77, 200-207.

Huisgen, R. The Concerted Nature of 1,3-Dipolar Cycloadditions and the Questions of Diradical Intermediates. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 403-419.

Kamal, A.; Bharathi, E. V.; Reddy, J. S.; Ramaiah, M. J.; Dastagiri, D.; Reddy, M. K.; Bhadra, M. P. Synthesis and biological evaluation of 3,5-diaryl isoxazoline/isoxazole linked 2,3-dihydroquinazolinone hybrids as anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 691-703.

Kasim, R.; Lokanatha, K.; Abdu, E. One pot synthesis of new series 3,4,5-trisubstituted dihydroisoxazoline derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides with chalcones. *J. Chem. Sci.* **2013**, 125, 799-806.

Katritzky, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. A Versatile Method for the preparation of Substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7631-7640.

Katritzky, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. Additions of 1-(Aminomethyl)benzotriazole to Enamines, and Vinyl Ethers: Novel Routes to 1,3-Diamines and Tetrahydroquinolines. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 812-813.

Kouznetsov, V. V.; Romero Bohórquez, A. R.; Astudillo, L.; Fierro, R. An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines based on three component imino Diels-Alder reaction. *Mol. Divers.* **2006**, 10, 29-37.

Luo, C.; Huang, Y. A Highly Diastereo and Enantioselective Synthesis of Tetrahydroquinolines: Quaternary Stereogenic Center Inversion and Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8193-8196.

Ma, D.; Xia, C.; Jiang, J.; Zhang, J. First total synthesis of martinellie Acid, a Naturally Occurring Bradykinin Receptor Antagonist. *Org. Lett.* **2002**, 14, 2189-2191.

March, J. Advanced Organic Chemistry "Reactions, Mechanism and Structure", 4^a ed. New York: John Wiley & Sons. **1991**. p. 839-852.

Minakata, S.; Okumura, S.; Nagamachi, T.; Takeda, Y. Generation of Nitrile Oxides from Oximes Using t-BuOI and their cycloaddition. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2966-2969.

Nagata, N.; Kawai, K.; Nakanishi, I. Subtle Structural Changes in THQs, A New Class of Nonsteroidal Selective Androgen Receptor Modulators, Induce Different Functions. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, 52, 2254-2257.

Nalla, L.; Bauer, K.; Bendale, P.; Rivas, K.; Horney, C.; Pensyala, P.; Floy, D.; Lombardo, L.; Williams, D.; Hamilton, A.; Sebti, S.; Gelb, M.; van Hoorhis, V. Farnesyltransferase Inhibitors Exhibit Potent Antimalarial Activity. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3704-3713.

Omura, S.; Nakagawa, A. Structure of Virantmycin, A Novel Antiviral Antibiotic. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2199-2202.

Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. Constructions of Enantiopure Pyrrolidine Ring System via Asymmetric [3+2]-Cycloaddition of Azomethine Ylides. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484-4517.

Pirrung, M.; Tumen, N.; Raetz, R.; Jackman, J.; Snohalatha, K.; Mcclerren, A.; Fierke, C.; Gantt, S.; Rusche, K. Inhibition of the Antibacterial Target UDP-(3-o-acyl)-N-acetylglucosamine Diacetylase(Lpxc): Isoxazoline zinc Amidase Inhibitors Bearing Diverse Metal Binding Groups. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4359-4370.

Pitts, W.; Wityak, J.; Smallher, J.; Tobin, E.; Jetter, J.; Hadhav, P. Isoxazolines as Potent Antagonist of the Integrin $\alpha v\beta 3$ *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 27-40.

Pruitt, R.; Pinto, J.; Estrella, J.; Bostrom, L.; Knabb, M.; Wong, P.; Wexler, R. Isoxazolines and isoxazoles as factor Xa inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 10, 685-689.

Reymond, S.; Cossy, J. Copper-Catalyzed Diels-Alder Reactions. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5359-5406.

Ribeiro, C.; Amaral, J. D.; Rodrigues, C. M. P.; Moreira, R.; Santos, M. Synthesis and evaluation of spiroisoxazoline oxindoles as anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 577-584.

Romero Bohórquez, A. R.; Merchán Arenas, D. M.; Kouznetsov, V. V. Reacción de Imino Diels-Alder de 3 componentes con precursores de origen natural. Generación de Nuevas Tetrahydroquinolinas 2,4-diarilsustituidas. *Scientia et Technica.* **2007**, 33, 91-95.

Sadashiva, M. P.; Basappa, S.; Nanjundaswamy, S.; Li, F.; Manu, K. A.; Sengottuvelan, M.; Rangappa, K. S. Anti-cancer activity of novel dibenzo[b,f]azepine tethered isoxazoline derivatives. *BMC. Chem Biol.* **2012**, 12, 1-11.

Sadashiva, M. P.; Doreswamy, B. H.; Rangappa, K. S.; Sridhar, M.; Prasad, J. S. Synthesis and crystal structure of 5-allyl-5*H*-dibenzo[b,f]azepine. *J. Chem Crystallogr.* **2005**, 35, 171-175.

Sammelsson, R. E.; Ma, T.; Galietta, J.; Verkman, A.; Kurth, J. 3-(2-Benzyloxyphenyl)isoxazoles and isoxazolines: synthesis and evaluation as CFTR activators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2509-2512.

Sarveswari, S.; Vijayakumar, V. Synthesis and characterization of new 3-(4,5-dihydro-5-aryl)isoxazol-3-yl)-4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones and 3-(4-styryl)isoxazolo[4,5-*c*]quinolin-4(5*H*)-one derivatives. *Arab. J. Chem.* **2011**, 2, 1-5.

Sauer, J.; Sustmann, R. Mechanistic Aspects of Diels Alder Reactions: A Critical Survey. *Angew. Chem.* **1980**, 19, 779-807.

Sauer, J. Diels-Alder Reactions II: The Reaction Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 16-33.

Sundararajan, G.; Diabagaran, N.; Varghese, B. First Asymmetric Synthesis of Quinoline Derivates By Inverse Electron Demand (IED) Diels-Alder Reaction Using Chiral Ti (IV) Complex. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1973-1976.

Sustmann, R. Orbital energy control of cycloaddition reactivity. *Pure Appl. Chem.* **1974**, 40, 569-593.

Talukdar, S.; Chen, C.; Fang, J. A stereoselective Route to Polysubstituted Tetrahydroquinolines by Benzotriazole-Promoted Condensation of Aliphatic Aldehydes and Aromatic Amines. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3148-3153.

Tangallapally, R.; Sun, D.; Dudha, N.; Leo, R.; Lenaerts, A.; Meibohm, B.; Lee, R. Discovery of Novel isoxazolines as anti-tuberculosis agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6638-6642.

Tiwari, V.; Parvez, A.; Meshram, J. Benign methodology and improved synthesis of 5-(2-chloroquinolin-3-yl)-3-phenyl-4,5-dihydroisoxazoline using acetic acid aqueous solution under ultrasound irradiation. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, 18, 911-916.

Tormena, C.; Lacord, V.; Oliveira, K. Revisiting the Stability of endo/exo Diels-Alder Adducts between Cyclopentadiene and 1,4-benzoquinone. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 112-118.

Vieira, A.; Bryk, F. R.; Conte, G.; Bortoluzzi, A. J.; Gallardo, H. 1,3-Dipolar cycloaddition reaction applied to synthesis of new unsymmetric liquid crystal compounds-based isoxazole. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 905-908.

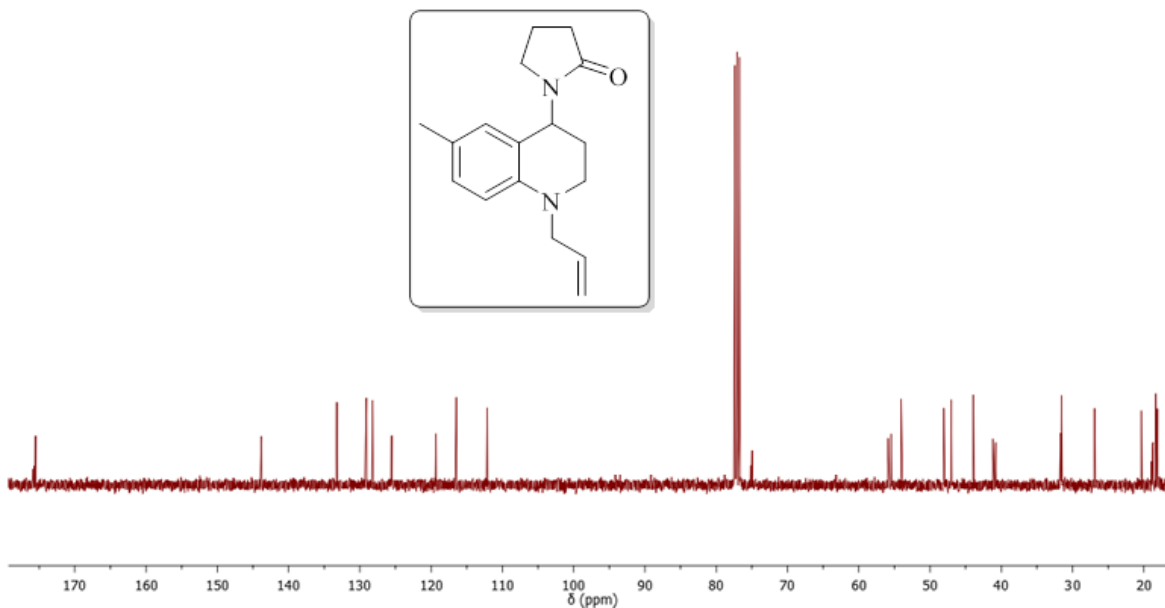
Vilela, G.; Rosa, R.; Schneider, R.; Bechtold, H.; Eccher, J. Expedient preparation of isoxazoles from Δ^2 -isoxazolines as advanced intermediates for functional materials. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6569-6572.

Wang, X.-F.; Wang, S.-B.; Ohkoshi, E.; Wang, L.-T.; Hamel, E.; Qian, K.; Xie, L. N-aryl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolines: a novel class of antitumor agents targeting the colchicine site on tubulin. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 67, 196-207.

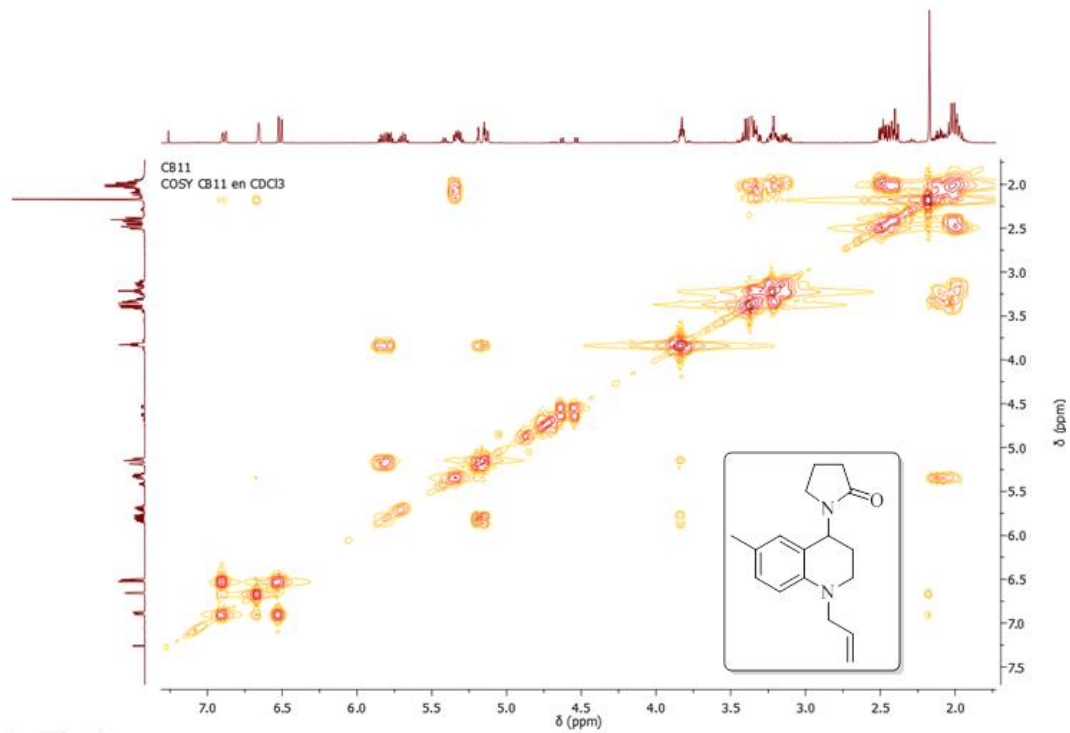
Xia, C.; Hony, L.; Ma, D. Total synthesis of (\pm)-martineline. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9405-9409.

ANEXOS
**(ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ^1H ,
RMN ^{13}C , ^1H , ^1H -COSY, HSQC)**

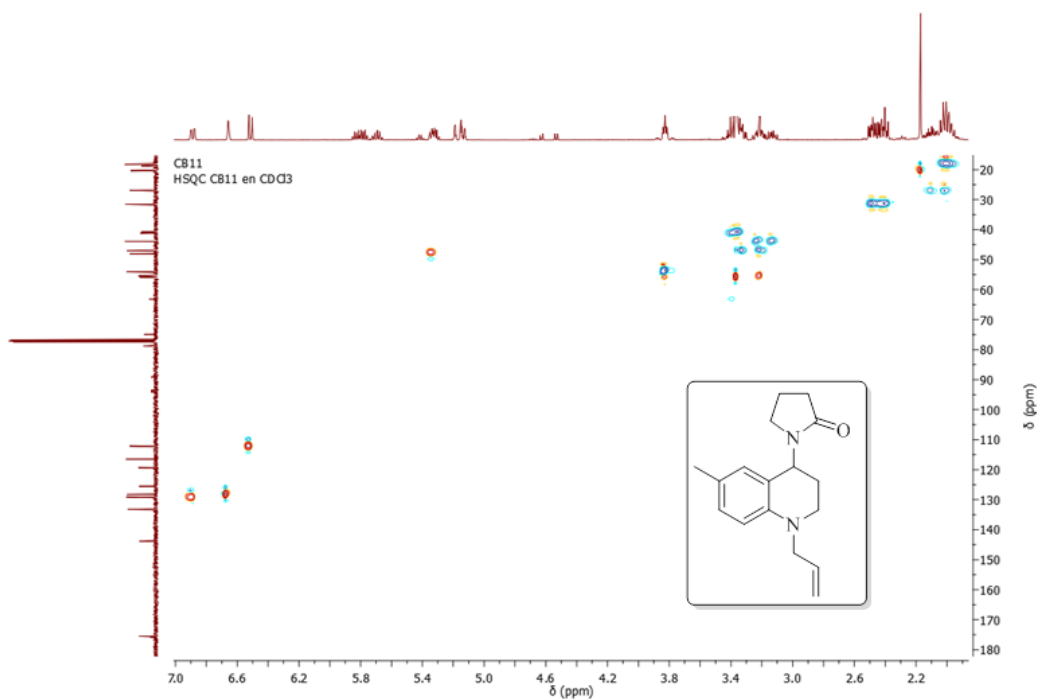
1.3. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-alil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3c**.



1.4. Espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la *N*-alil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3c**.

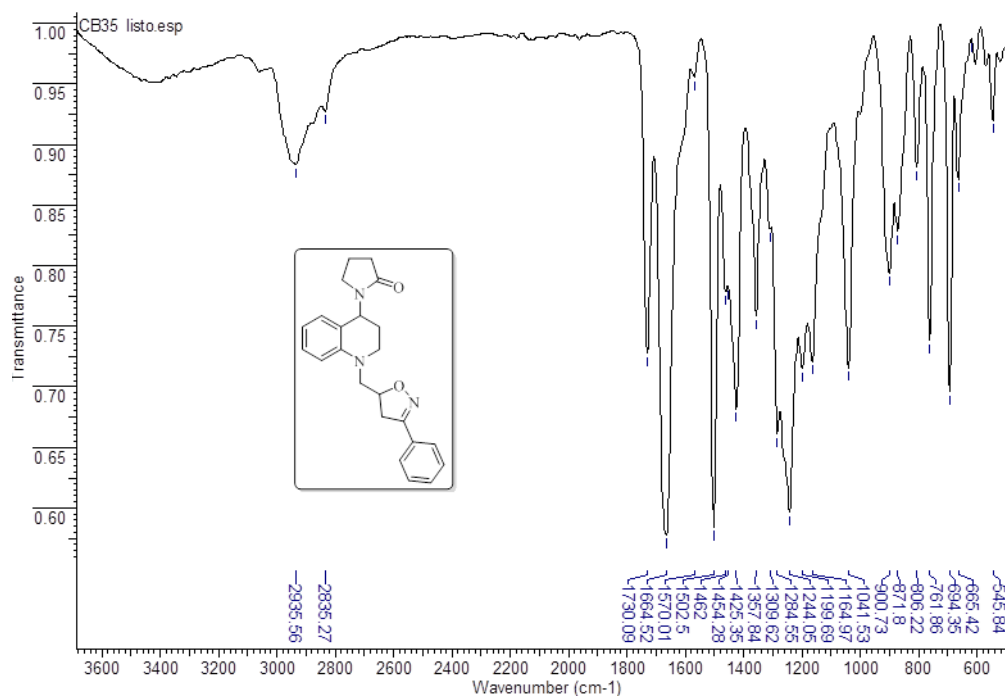


1.5. Espectro HSQC de la *N*-alil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3c**.

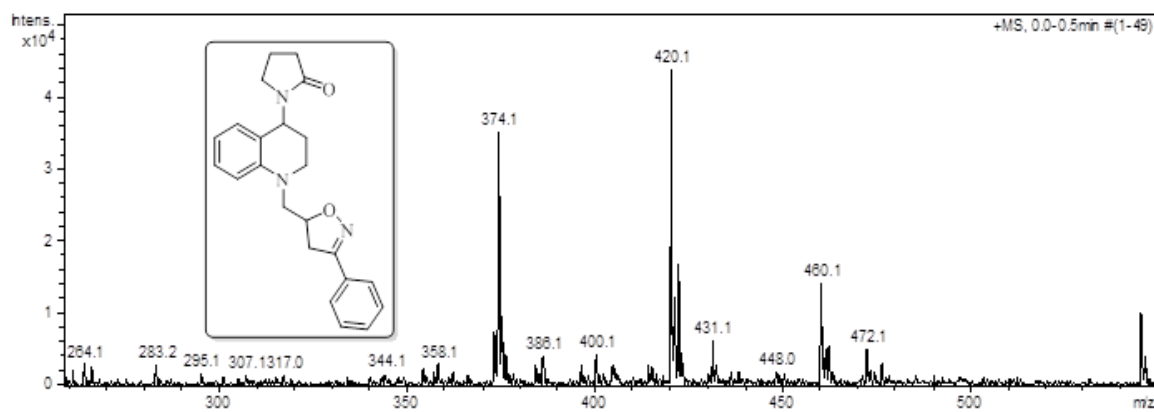


Anexo 2. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC DEL 3-FENIL-5-[(4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)-METIL]-4,5-DIHIROISOXAZOL 5a

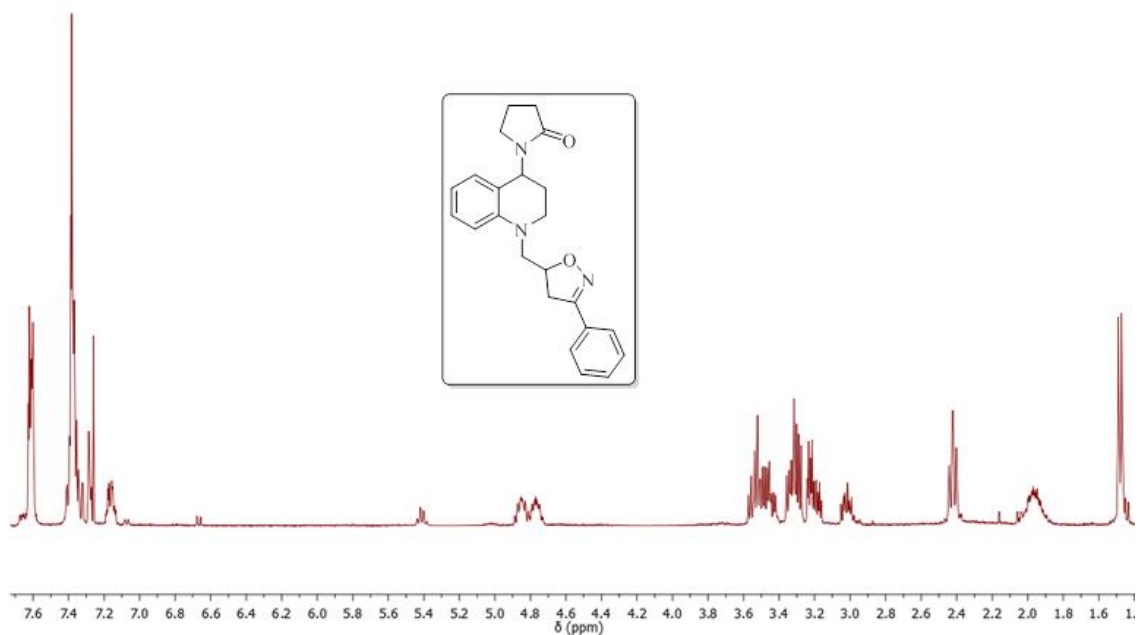
2.1. Espectro infrarrojo del 3-fenil-5-[(4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5a.



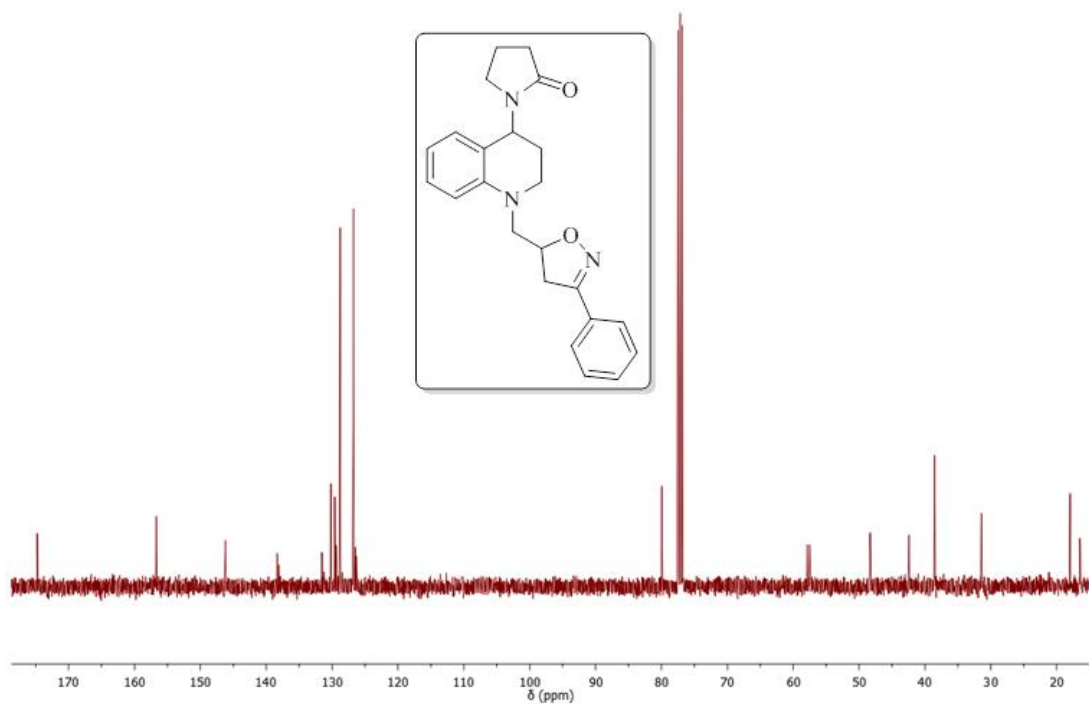
2.2. Espectro ESI-MS del 3-fenil-5-[(4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5a.



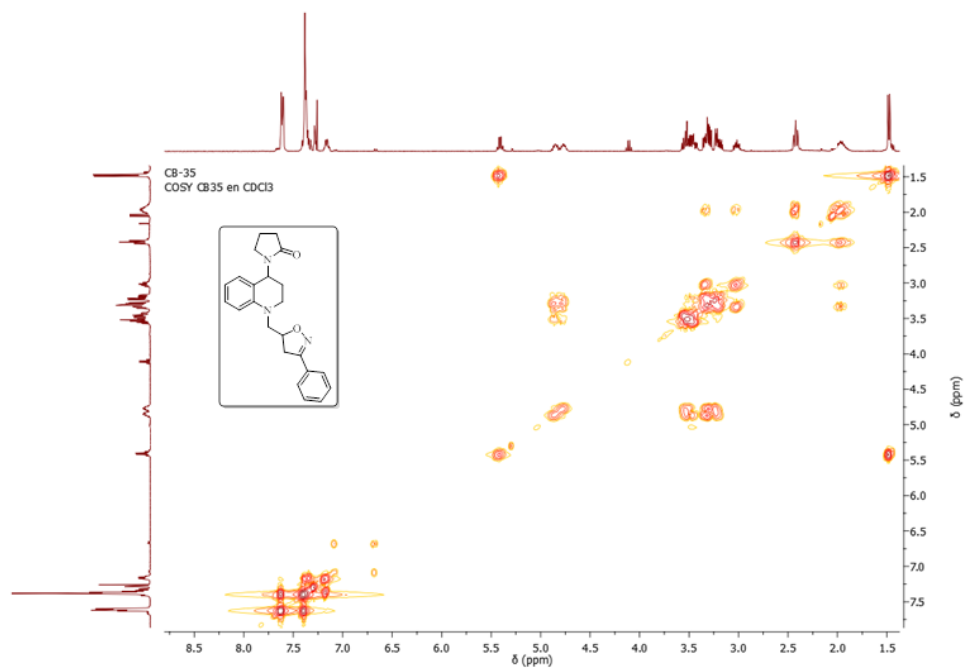
2.3. Espectro de ^1H -RMN del 3-fenil-5-[(4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5a**.



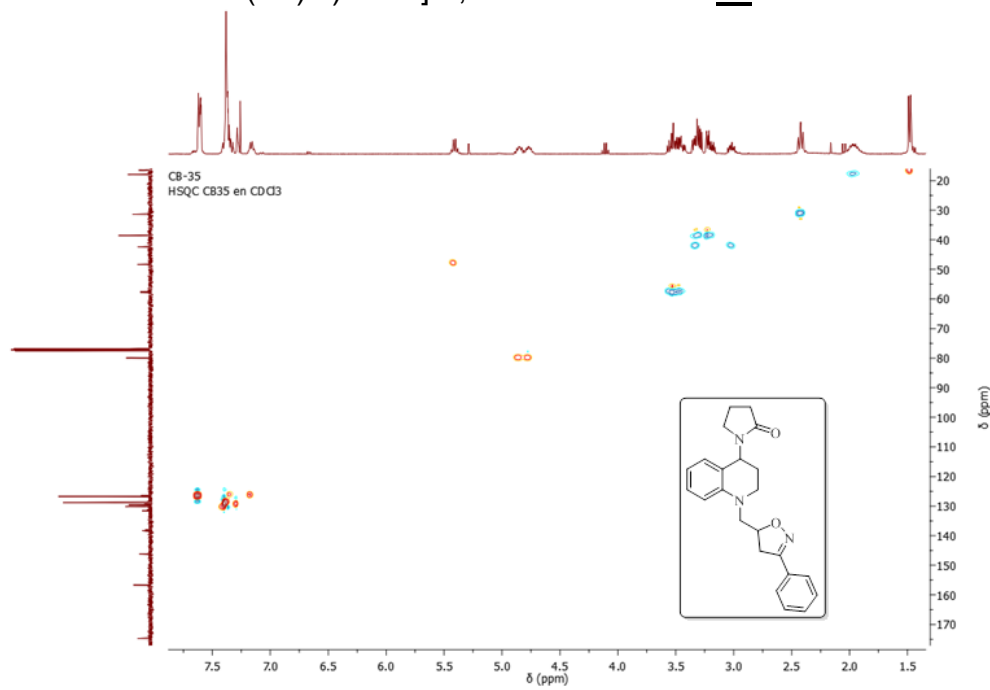
2.4. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-fenil-5-[(4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5a**.



2.5. Espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY del 3-fenil-5-[(4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5a**.

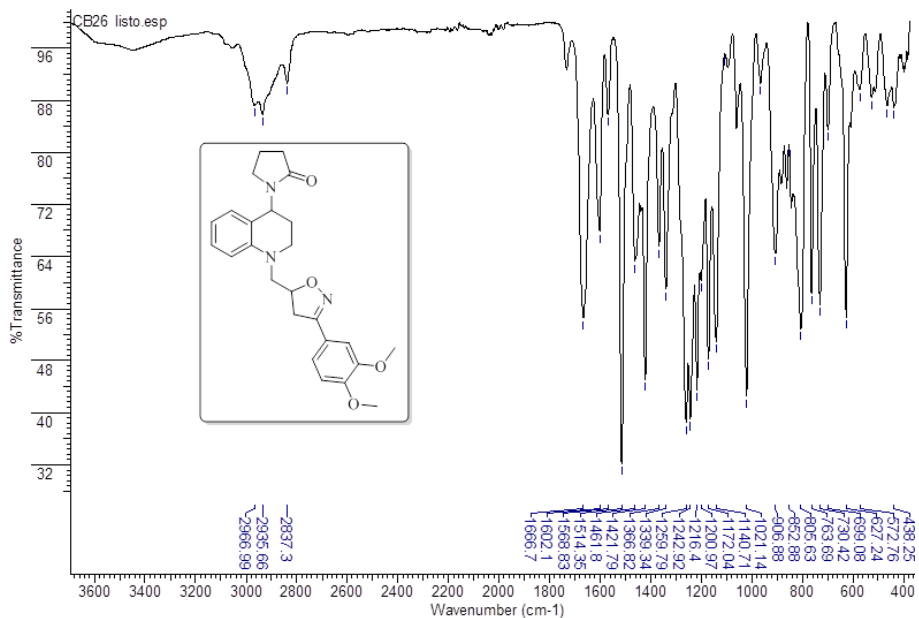


2.6. Espectro HSQC del 3-fenil-5-[(4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5a**.

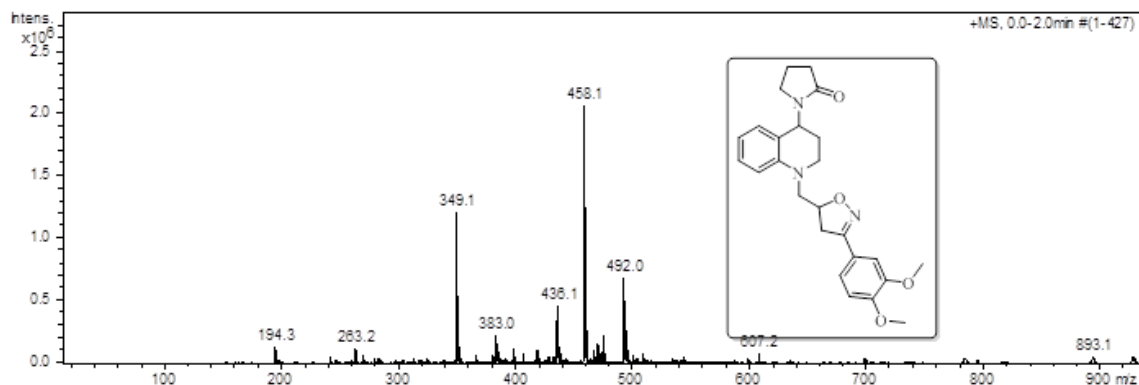


Anexo 3. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC DEL 3-(3,4-DIMETOXIFENIL)-5-[4-((2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-METIL]-4,5-DIHIDROISOXAZOL 5c.

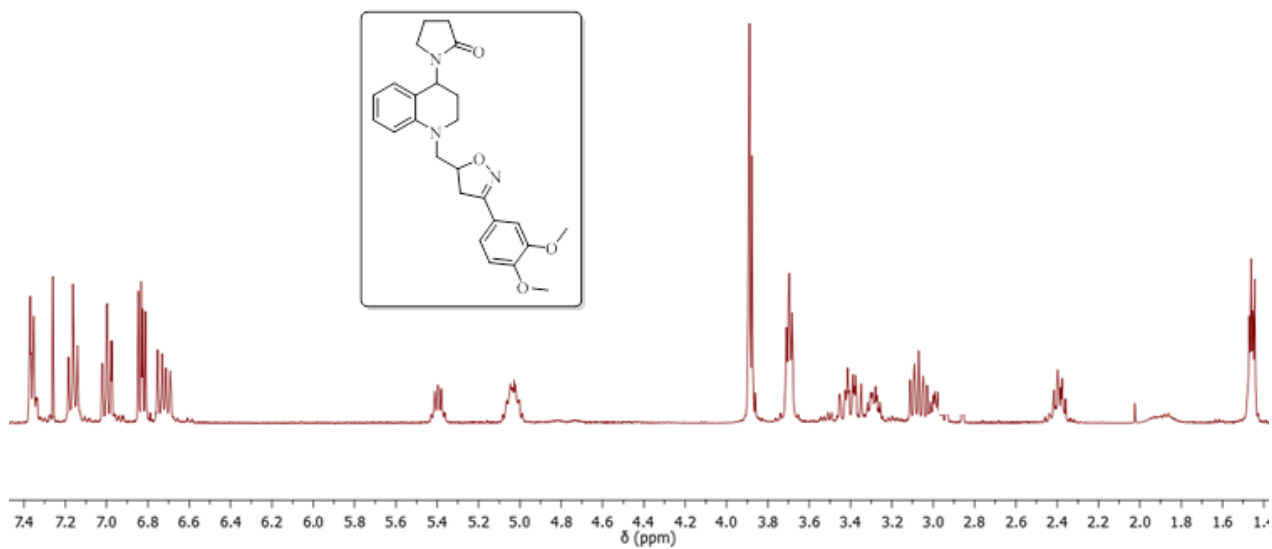
3.1. Espectro infrarrojo del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5c.



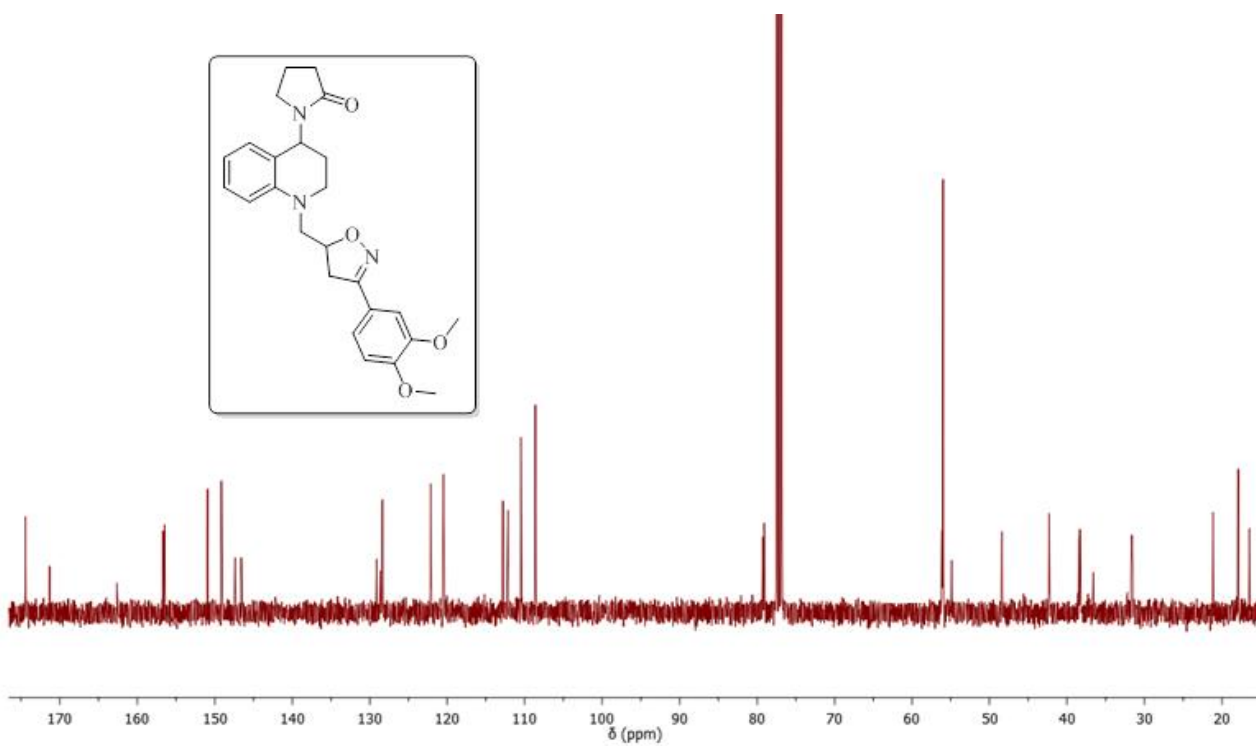
3.2. Espectro ESI-MS del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5c.



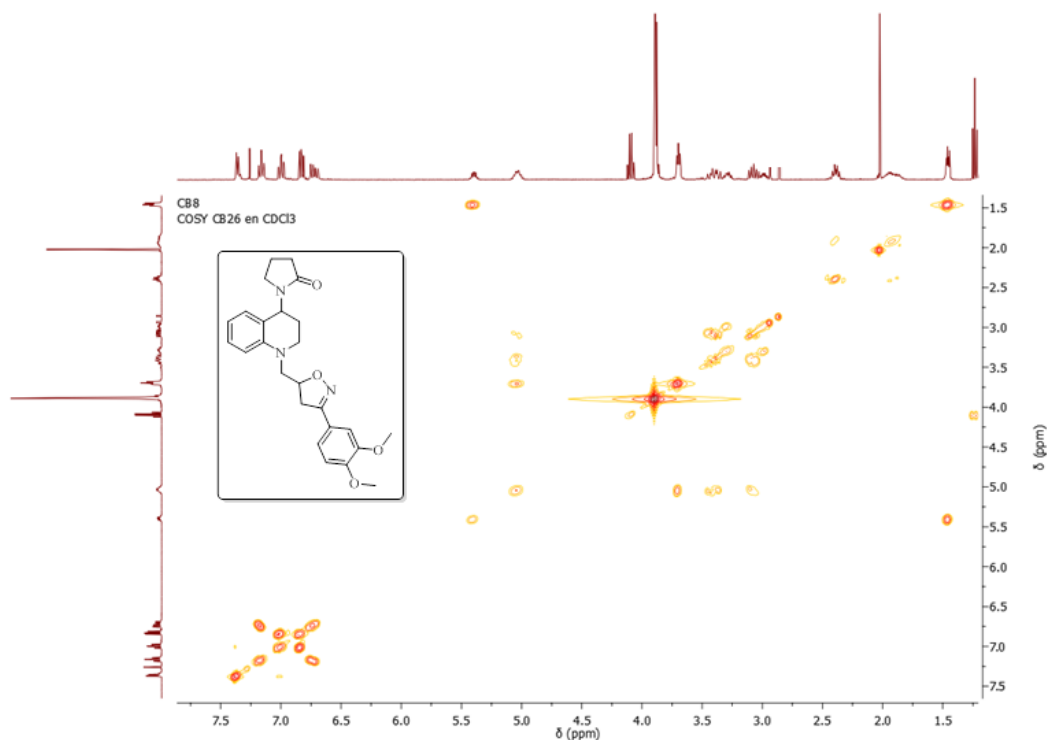
3.3. Espectro de ^1H -RMN del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5c**.



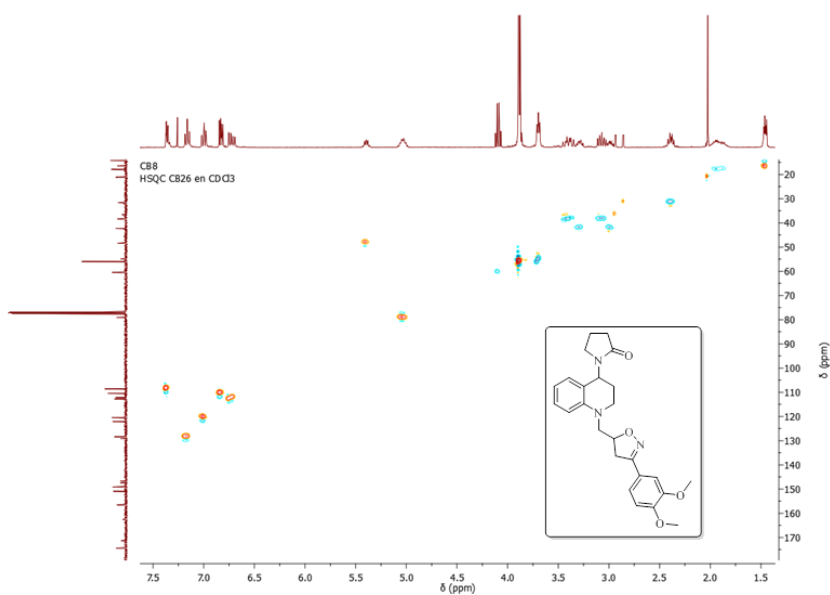
3.4. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5c**.



3.5. Espectro ^1H , ^1H -COSY del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5c**.

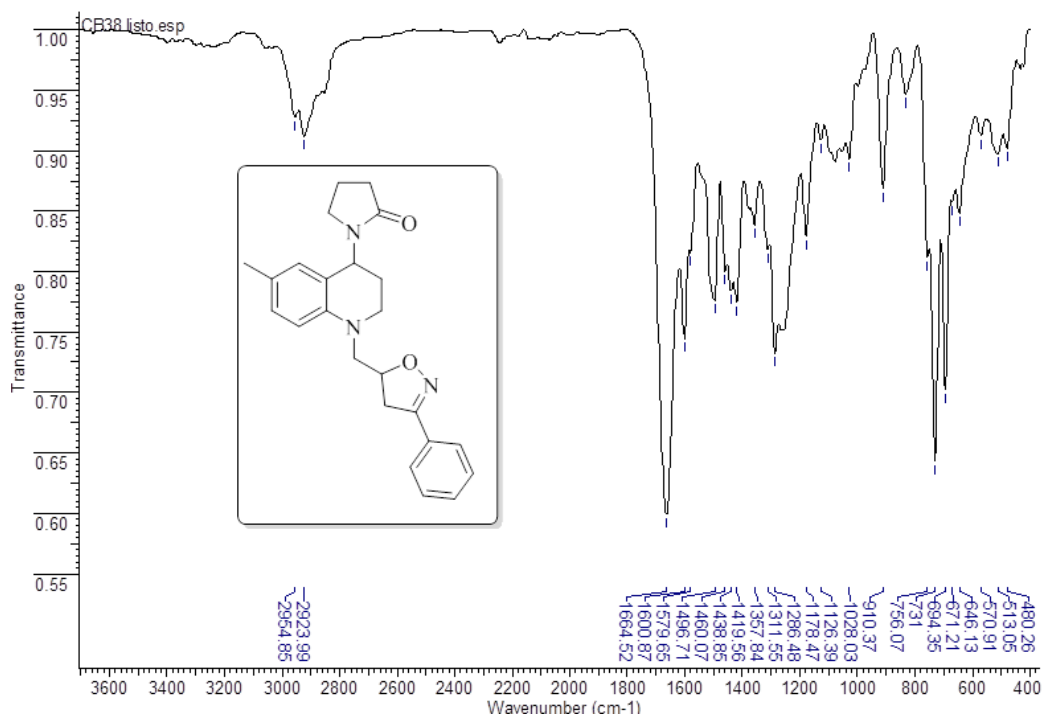


3.6. Espectro HSQC del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[4-((2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5c**.

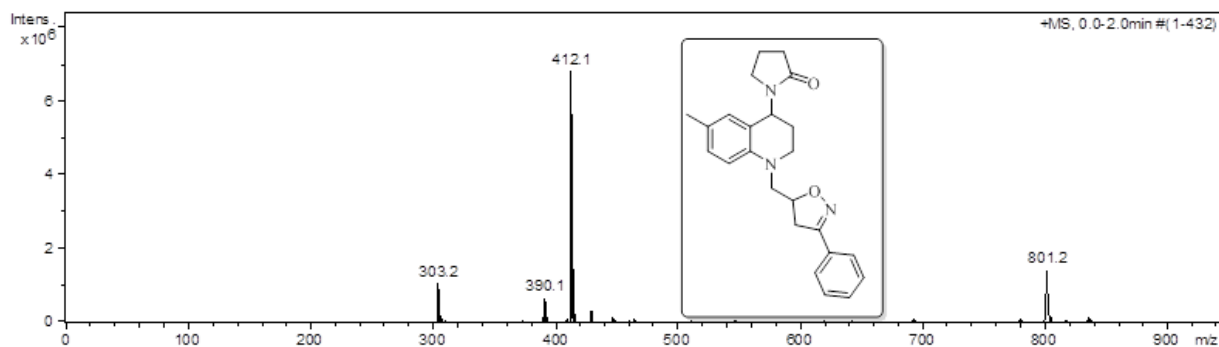


Anexo 4. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C DEL 3-FENIL-5-[(6-METIL-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-METIL]-4,5-DIHIDROISOXAZOL 5e.

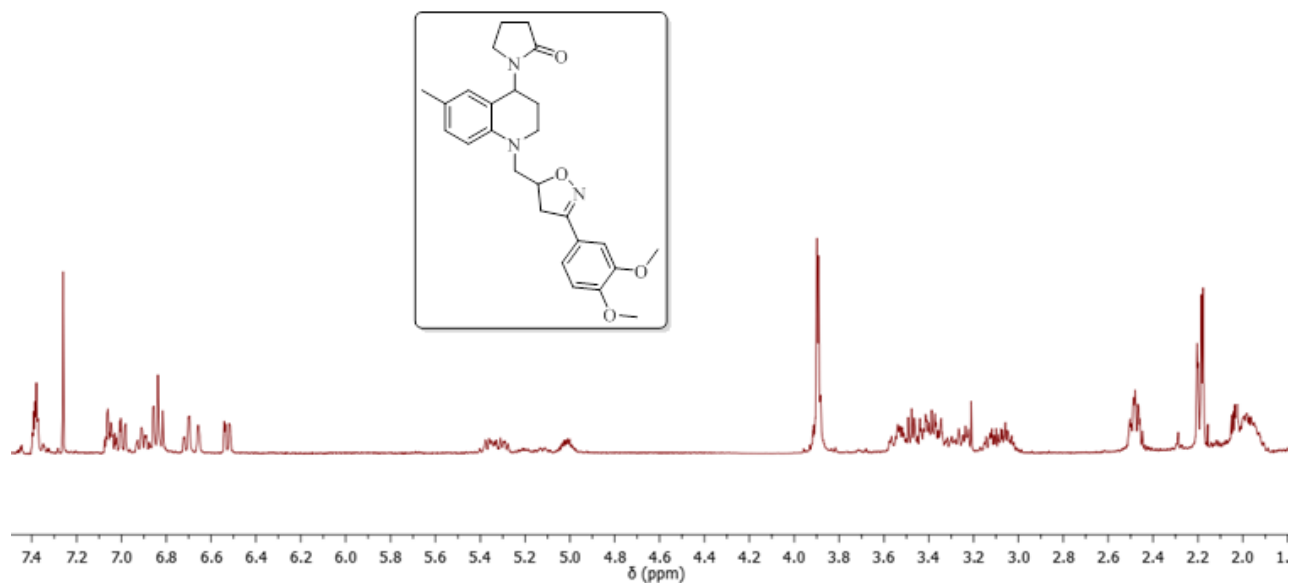
4.1. Espectro infrarrojo del 3-fenil-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5e.



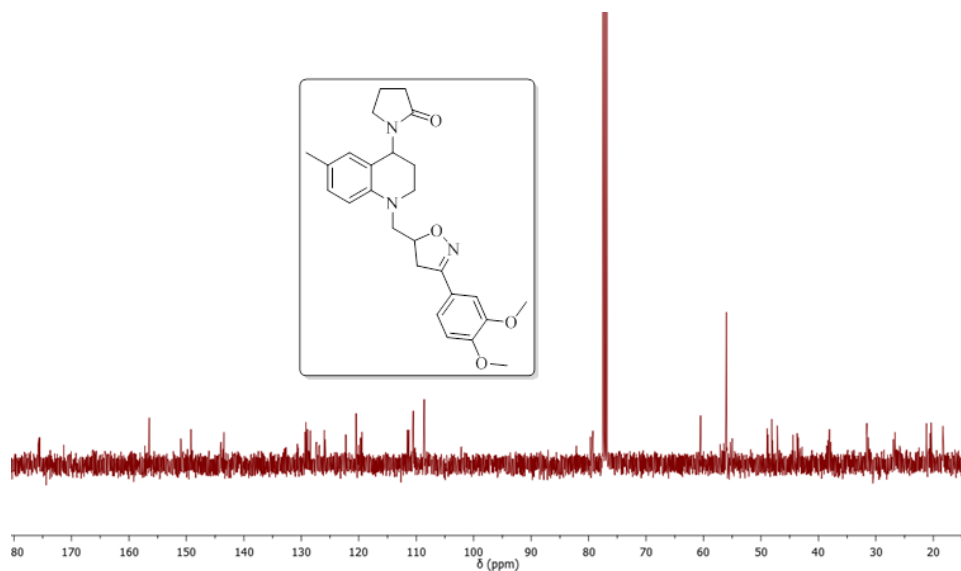
4.2. Espectro ESI-MS del 3-fenil-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5e.



5.3. Espectro de ^1H -RMN del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5g**.

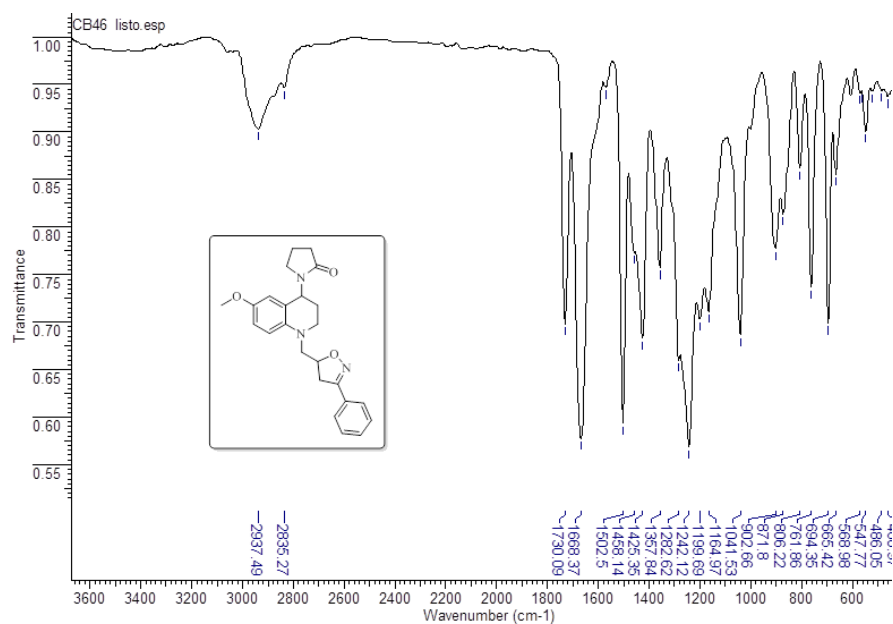


5.4. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5g**.

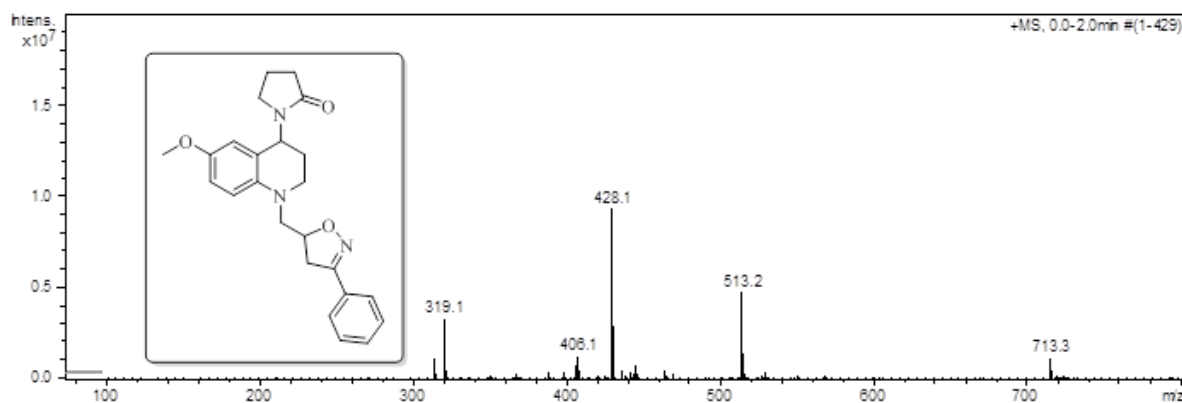


Anexo 6. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C DEL 3-FENIL-5-[(6-METOXI-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-METIL]-4,5-DIHIIDROISOXAZOL 5i.

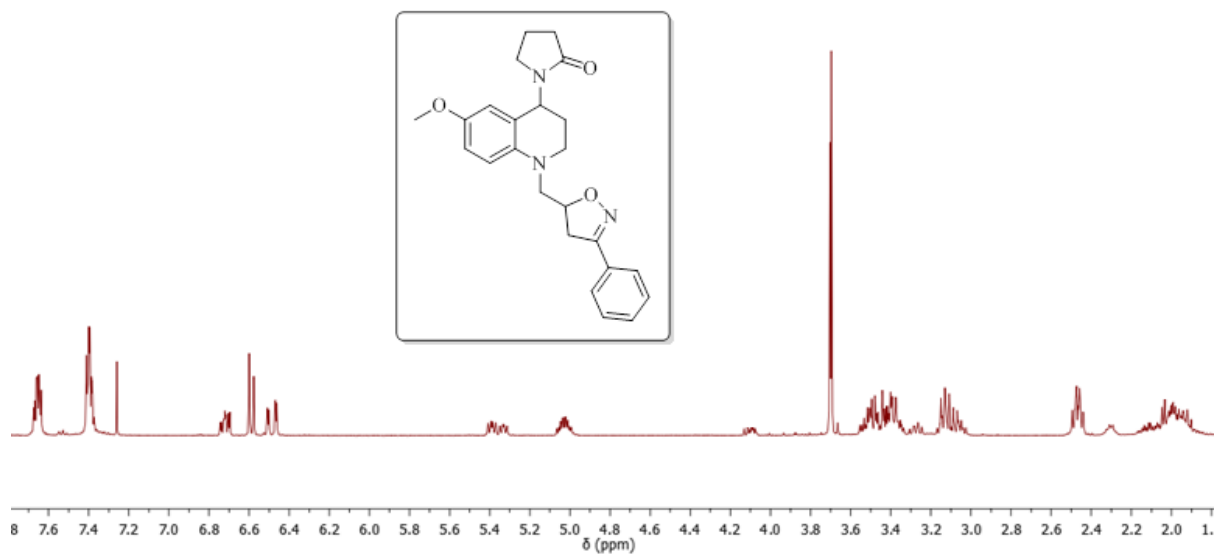
6.1. Espectro infrarrojo del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5i.



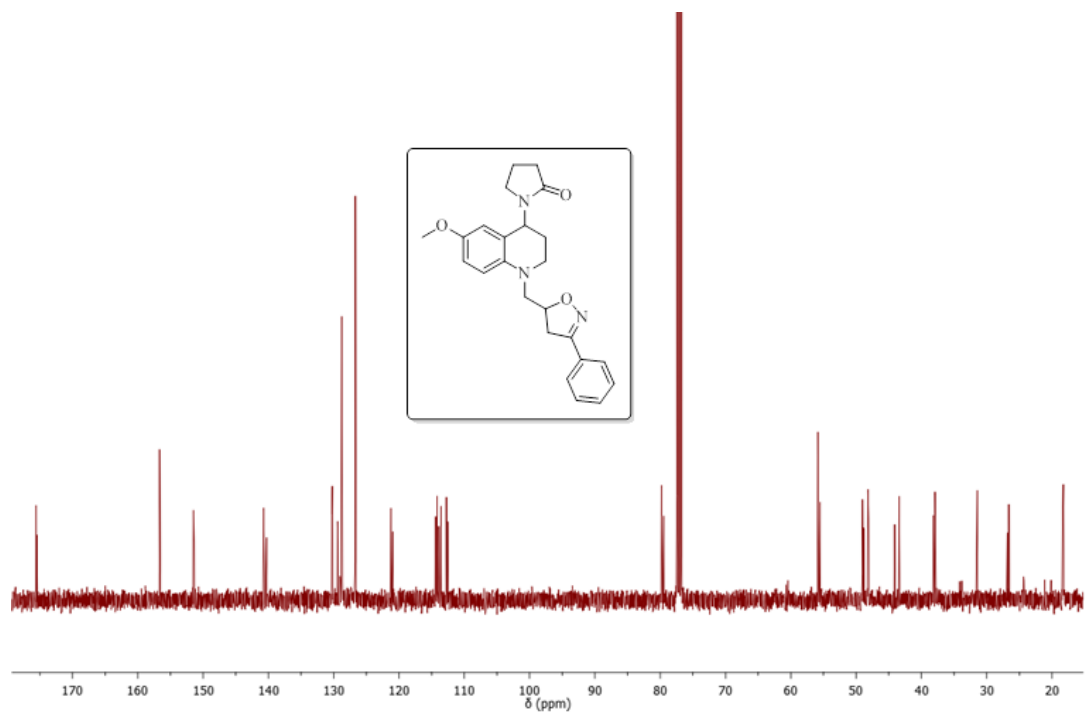
6.2. Espectro ESI-MS del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5i.



6.3. Espectro de ^1H -RMN del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5i**.

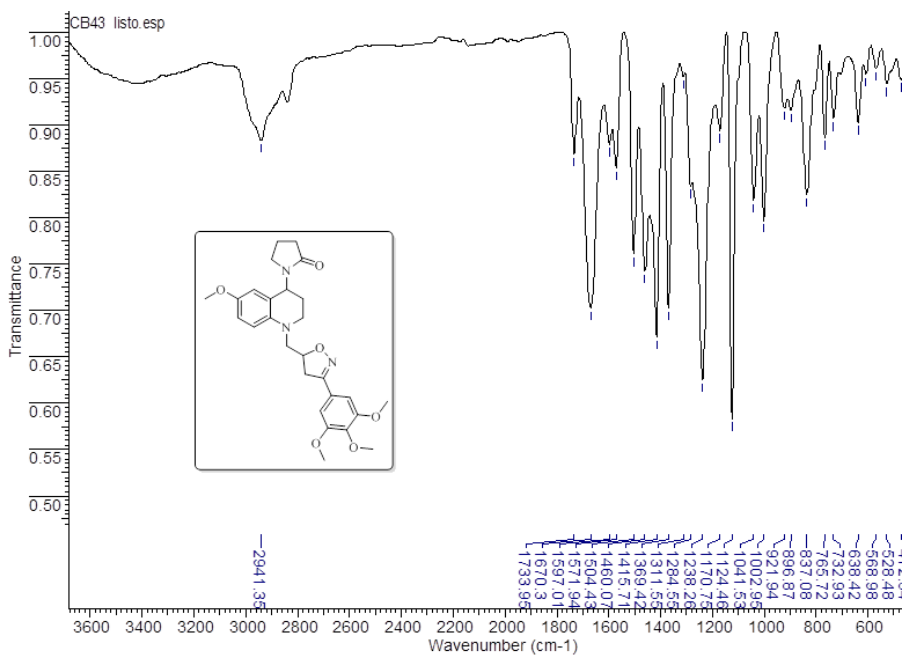


6.4. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-fenil-5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5i**.

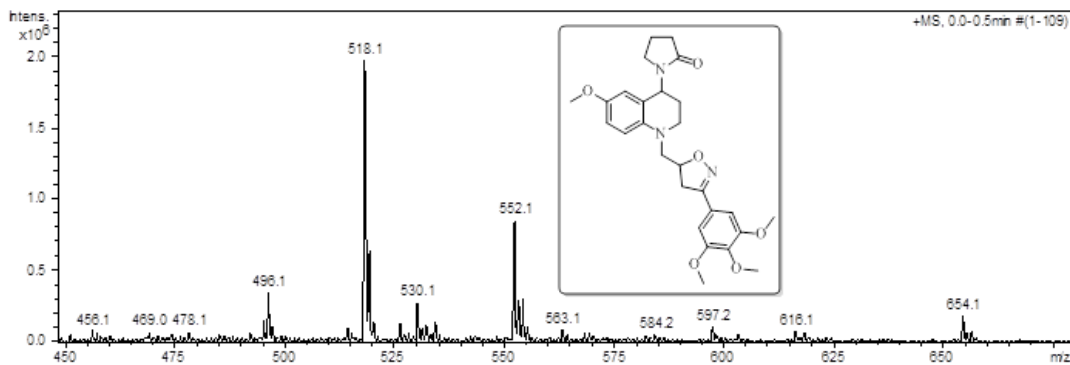


Anexo 7. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC DEL 5-[(6-METOXI-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)-METIL]-3-(3,4,5-TRIETOXIMETOXIFENIL)-4,5-DIHIROISOXAZOL 5l.

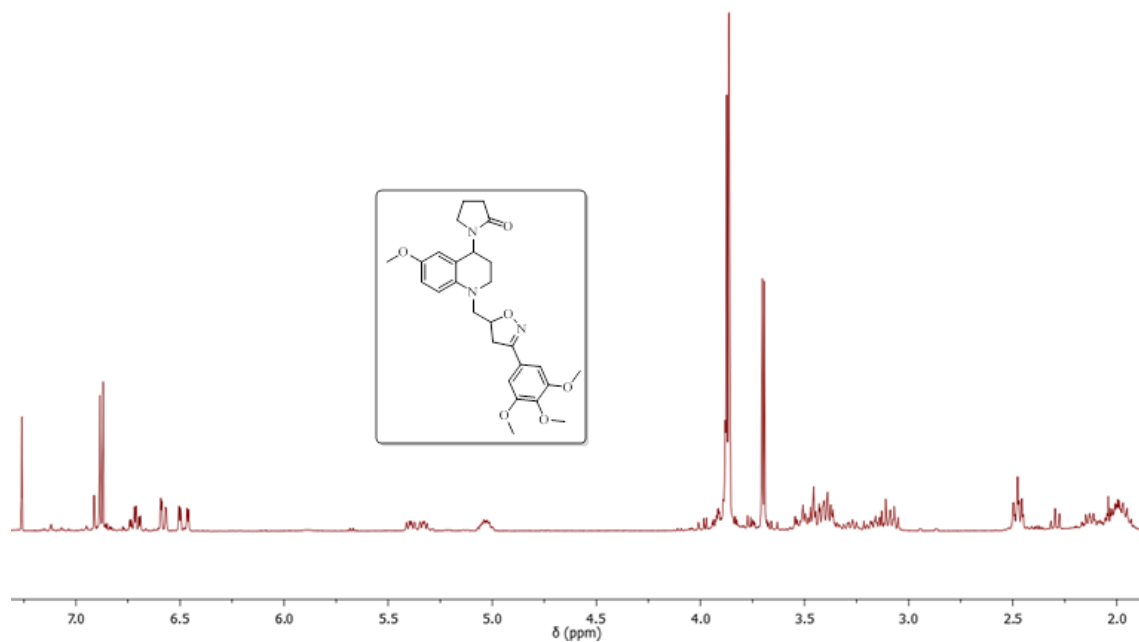
7.1. Espectro infrarrojo del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol 5l.



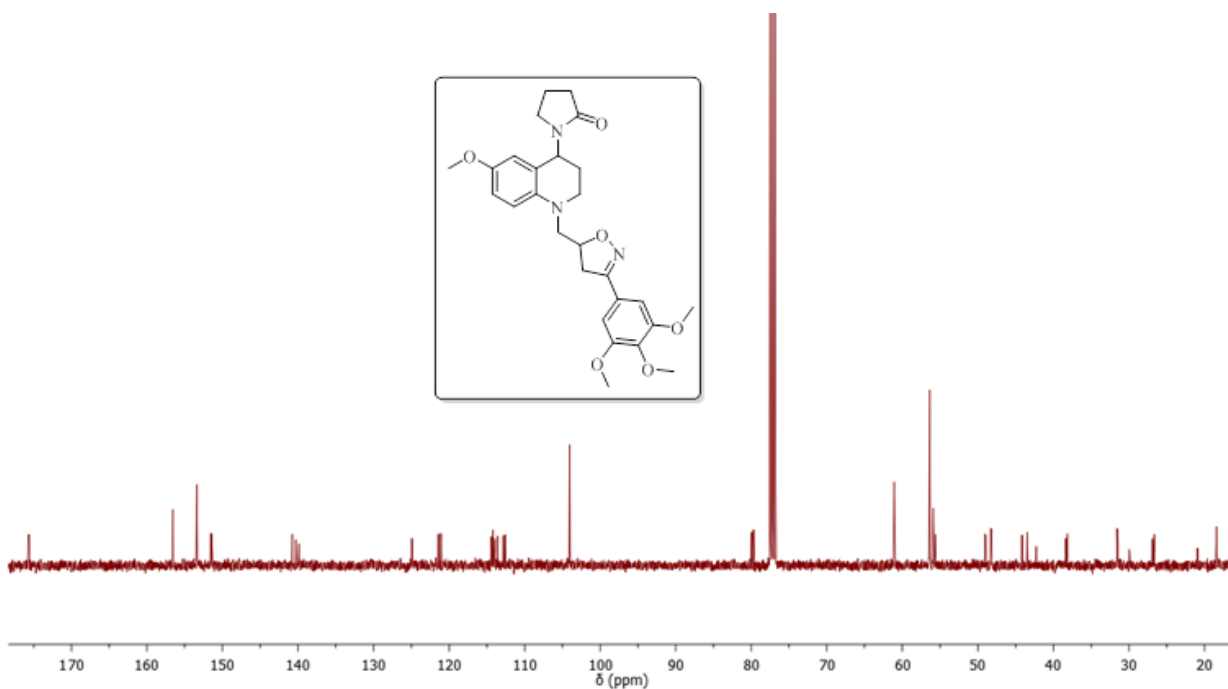
7.2. Espectro ESI-MS del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol 5l.



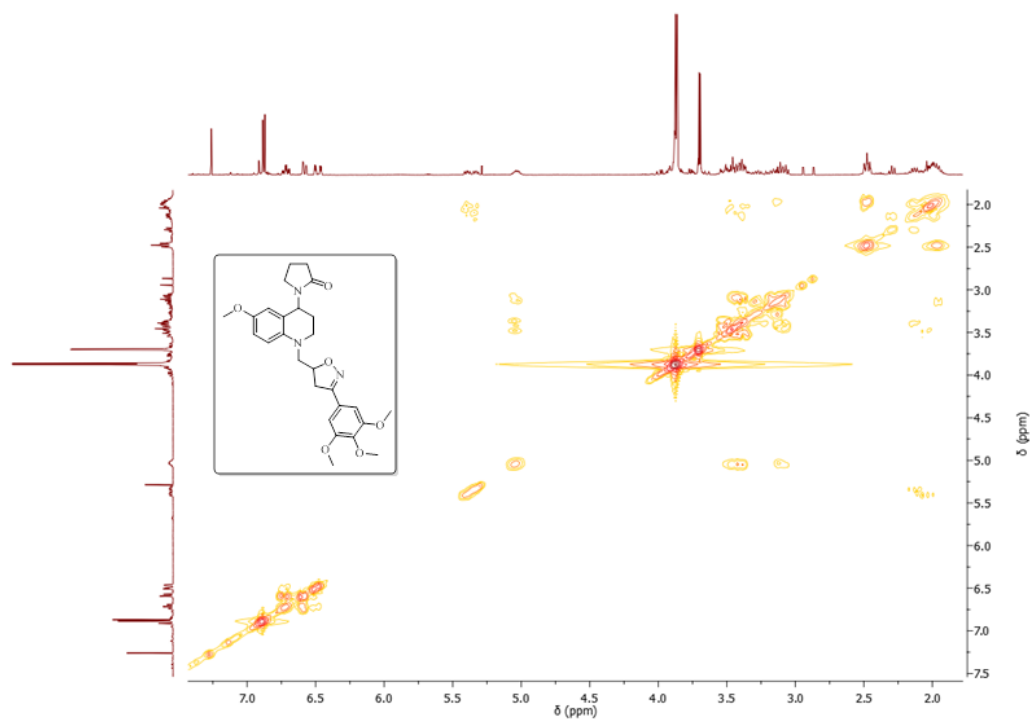
7.3. Espectro de ^1H -RMN del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol **5I**.



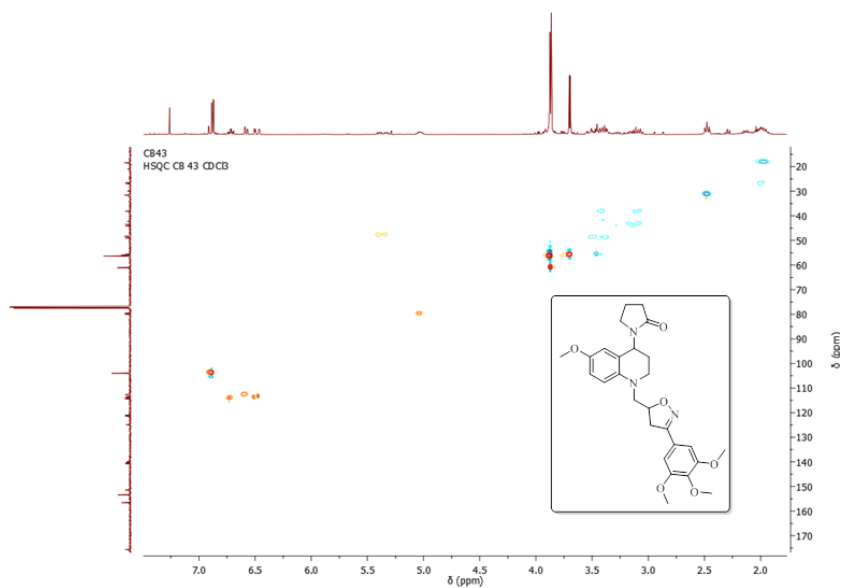
7.4. Espectro de ^{13}C -RMN del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol **5I**.



7.5. Espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol **5l**.

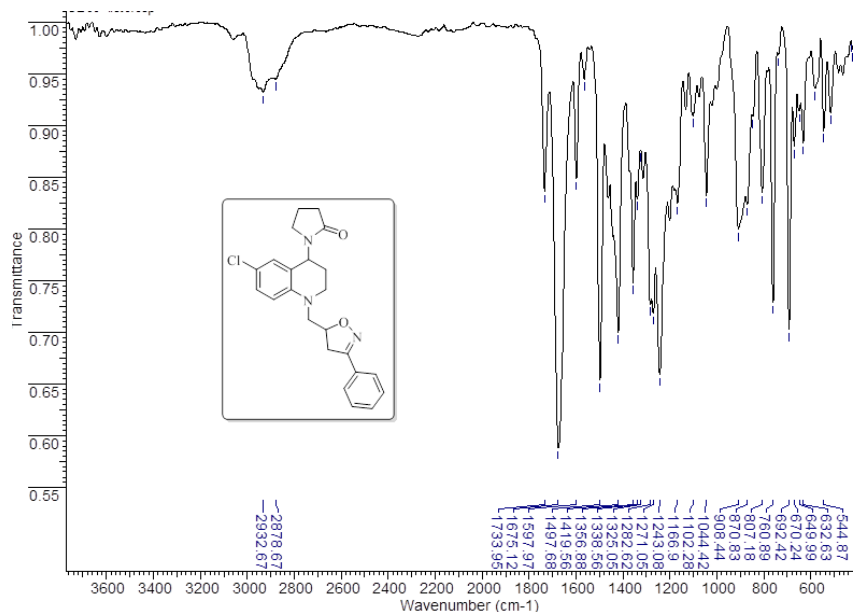


7.6. Espectro HSQC del 5-[(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol **5l**.

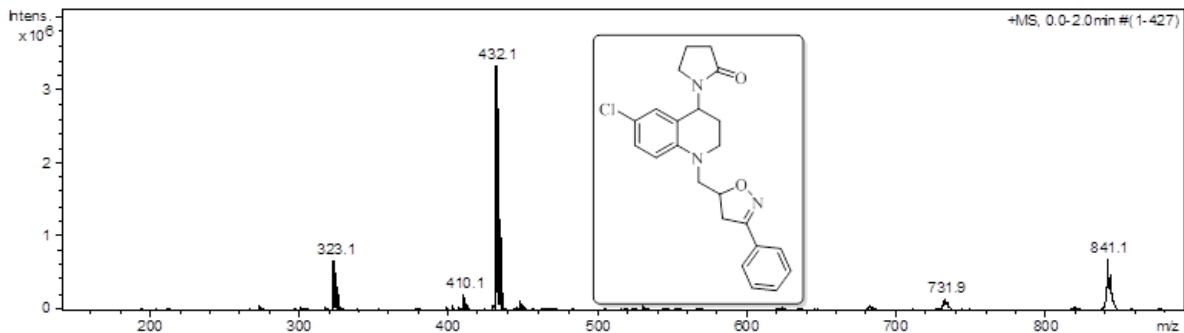


Anexo 8. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC DEL 3-FENIL-5-[(6-CLORO-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-METIL]-4,5-DIHIDROISOXAZOL 5m.

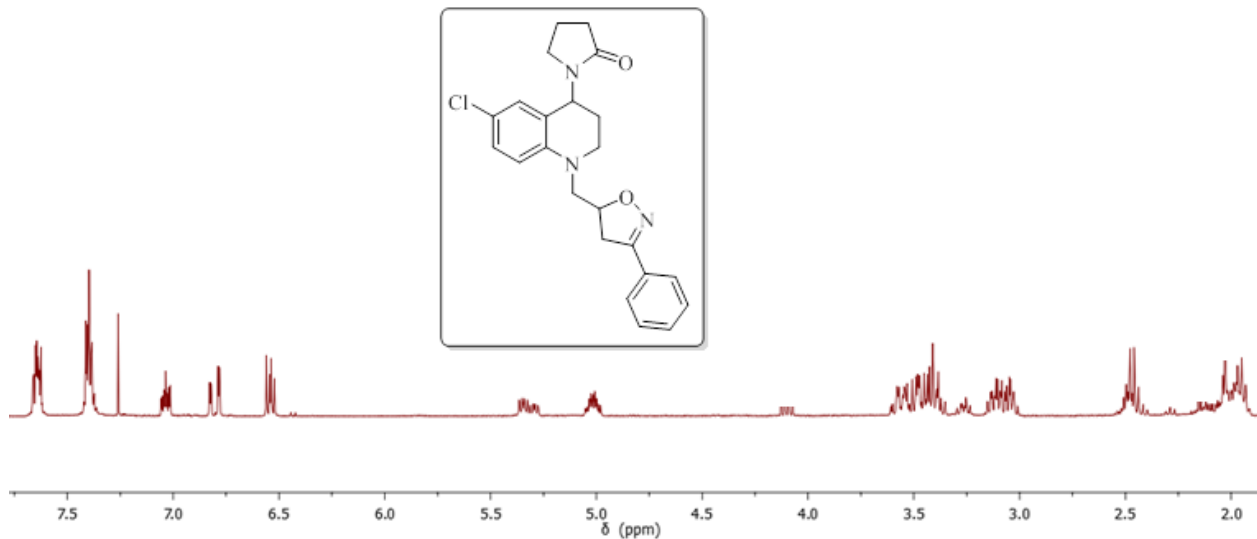
8.1. Espectro infrarrojo del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5m.



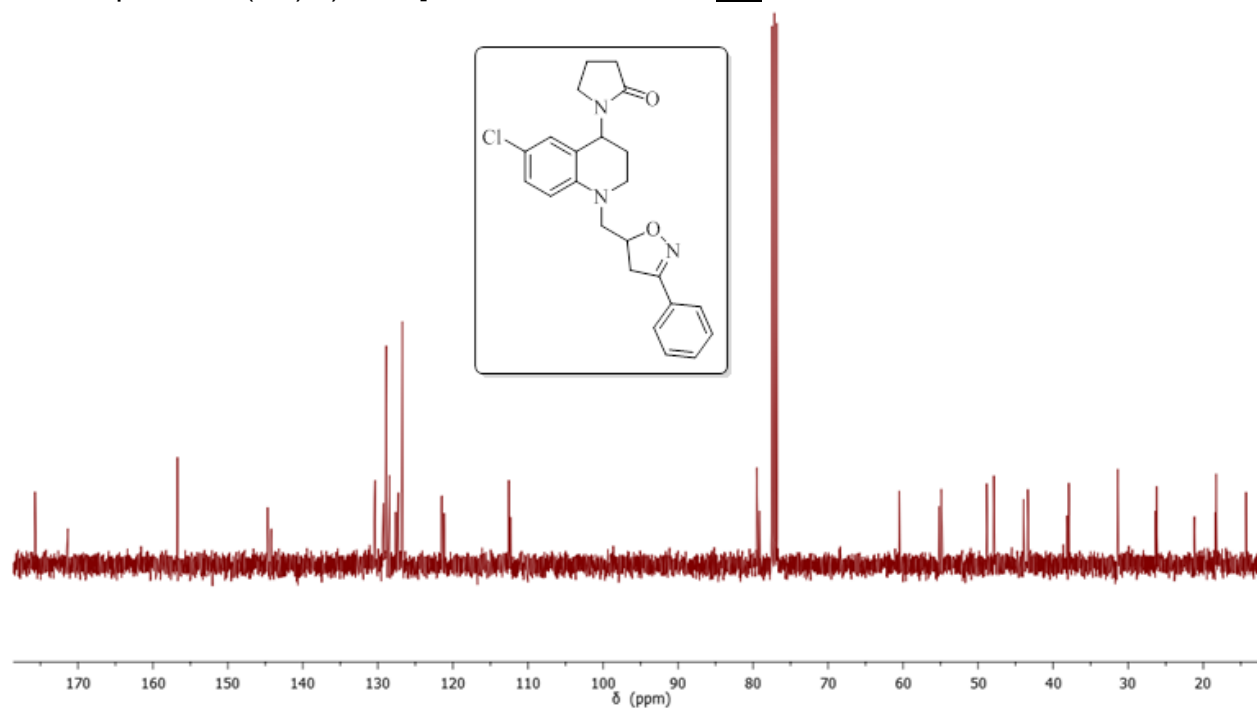
8.2. Espectro ESI-MS del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5m.



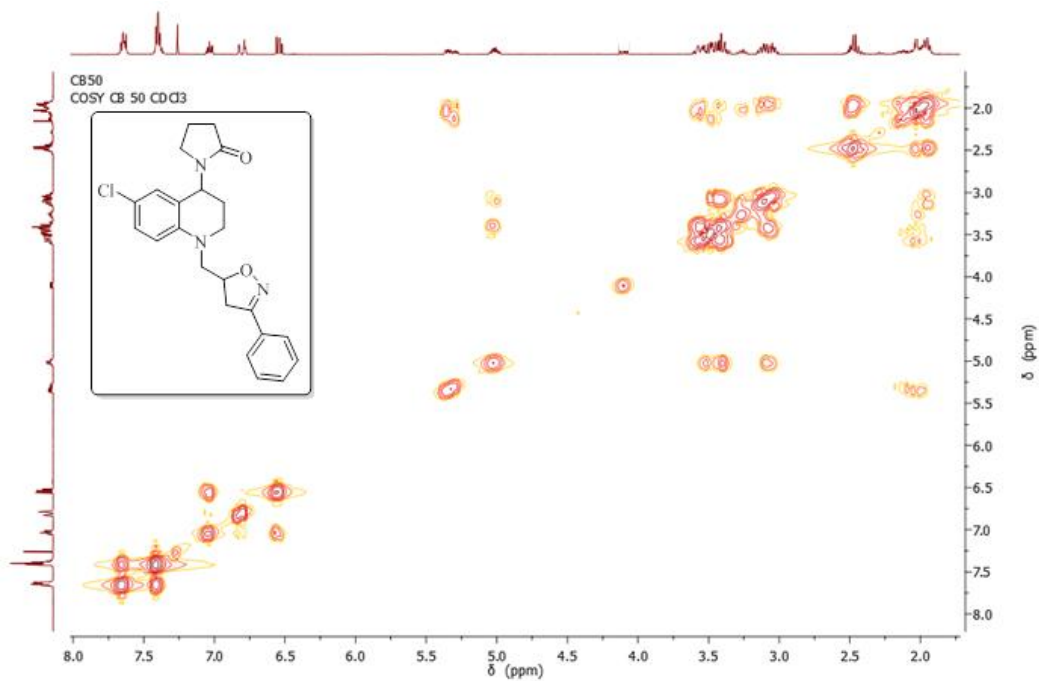
8.3. Espectro de ^1H -RMN del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5m**.



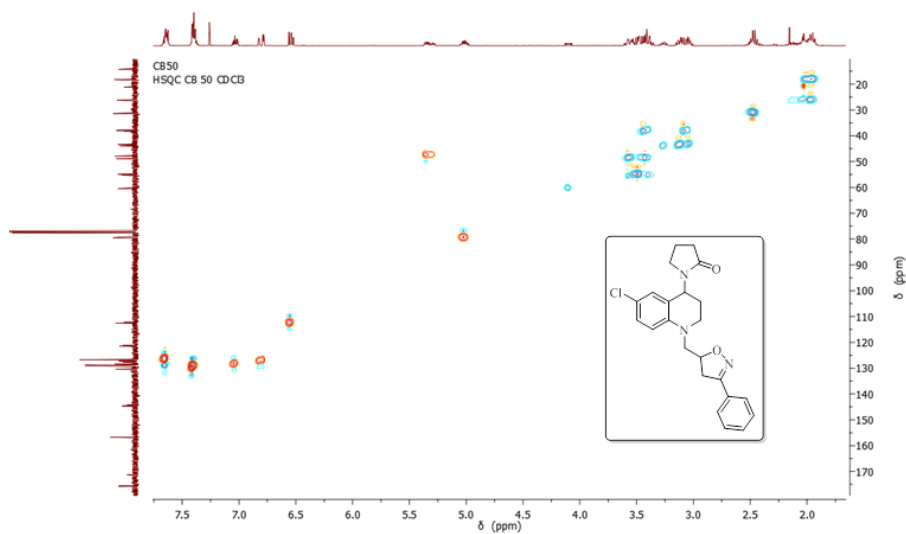
8.4. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5m**.



8.5. Espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5m**.

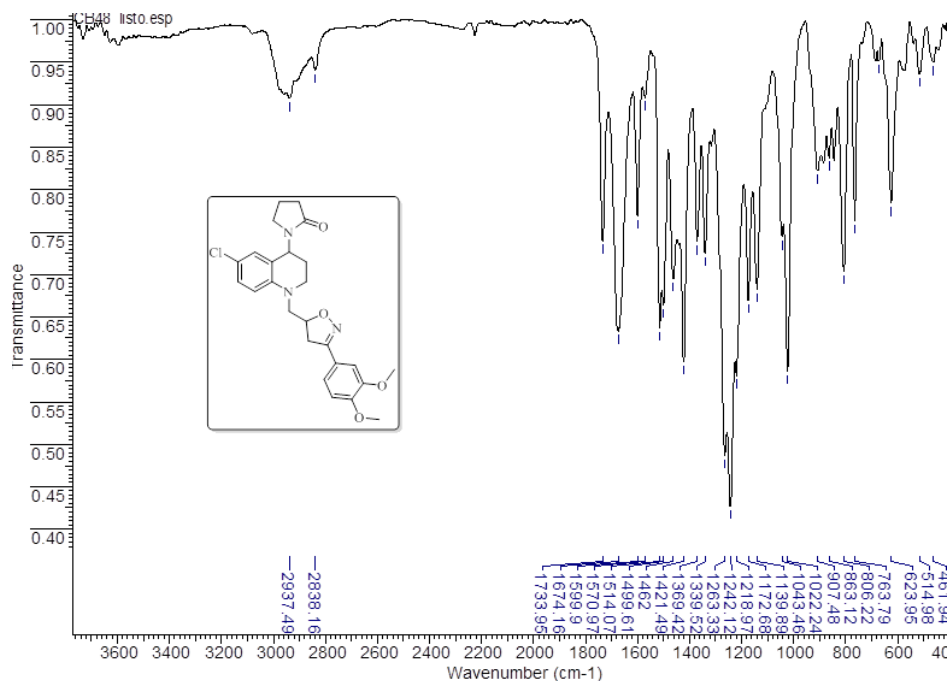


8.6. Espectro HSQC del 3-fenil-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5m**.

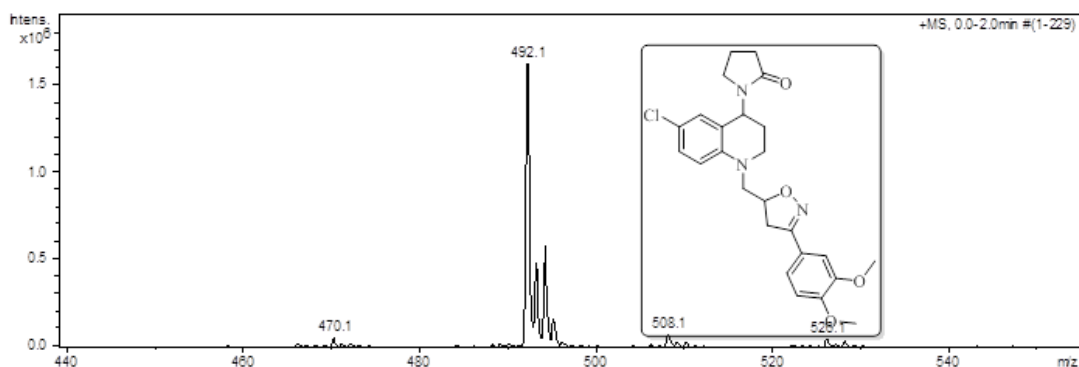


Anexo 9. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC DEL 3-(4,5-DIMETOXIFENIL)-5-[(6-CLORO-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-METIL]-4,5-DIHIDROISOXAZOL 5o.

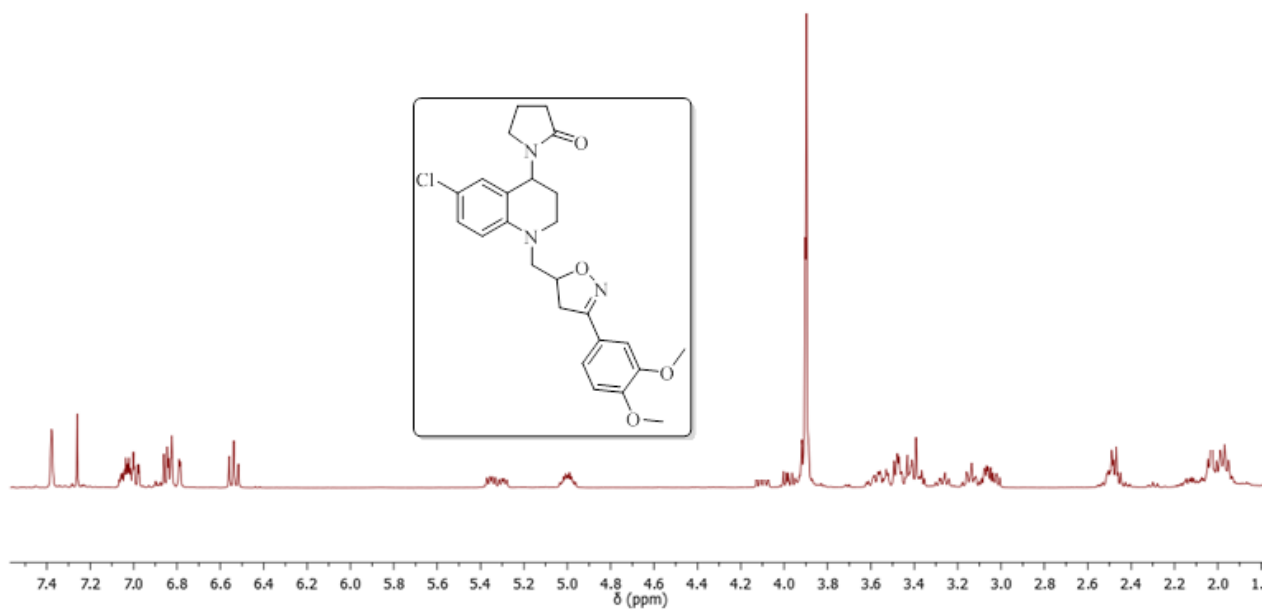
9.1. Espectro infrarrojo del 3-(4,5-dimetoxifenil)-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5o.



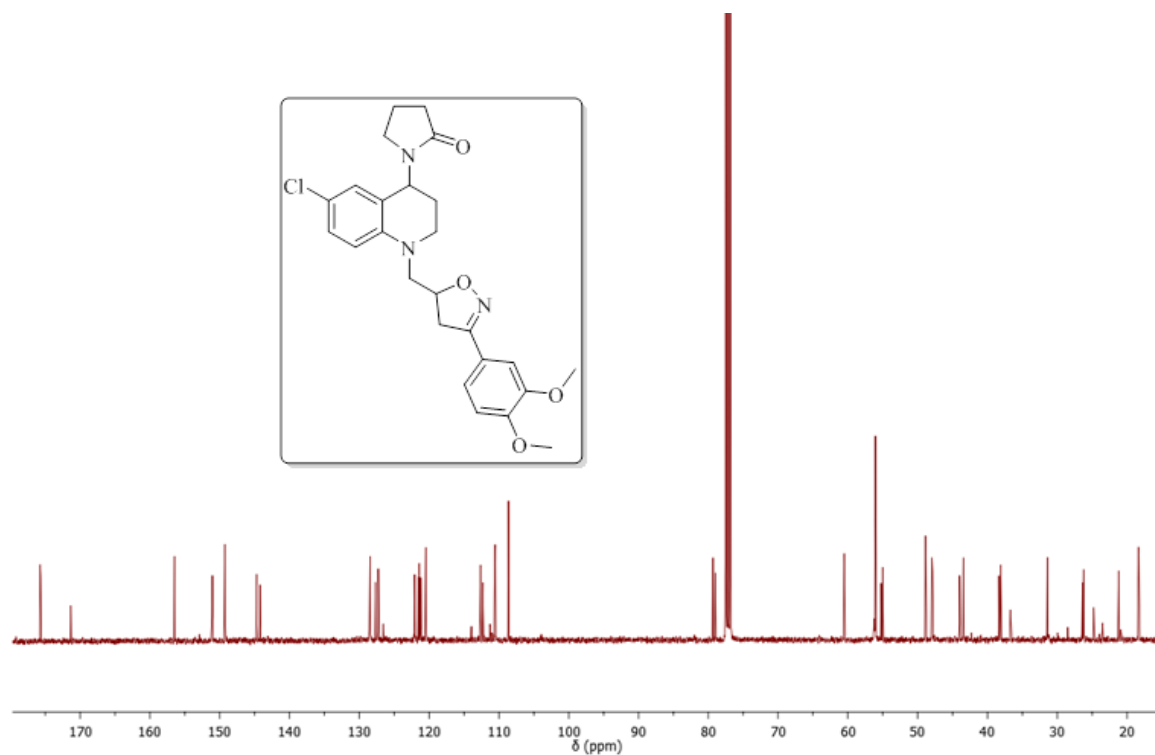
9.2. Espectro ESI-MS del 3-(4,5-dimetoxifenil)-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol 5o.



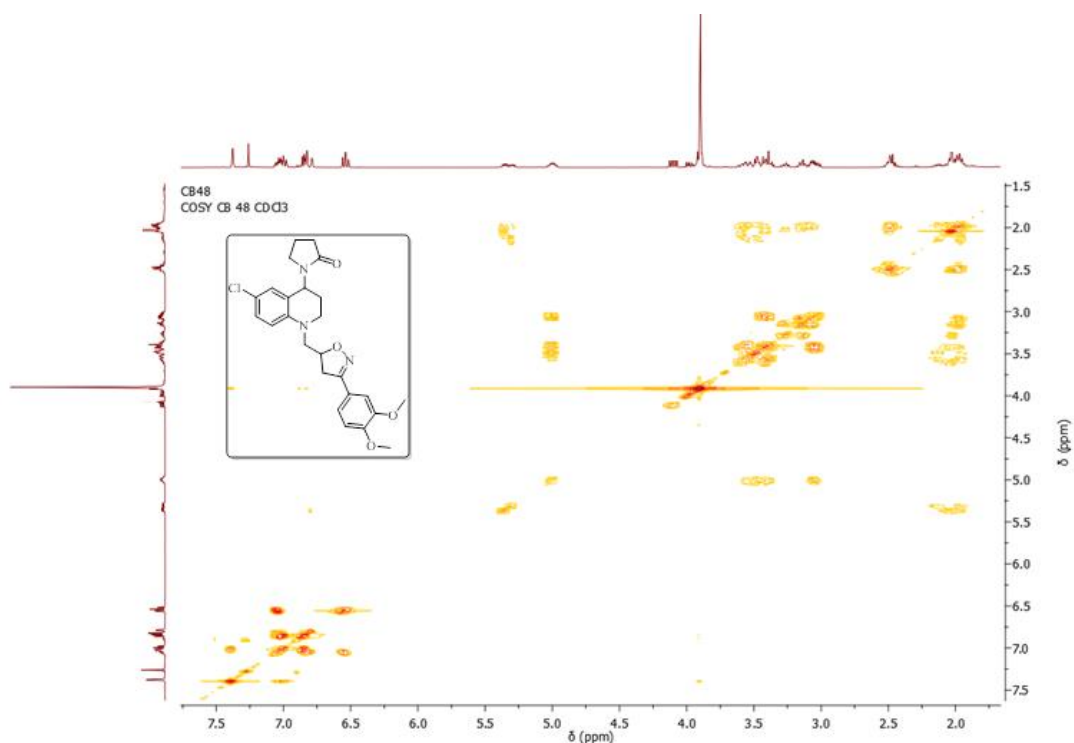
9.3. Espectro de ^1H -RMN del 3-(4,5-dimetoxifenil)-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5o**.



9.4. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-(4,5-dimetoxifenil)-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5o**.



9.5. Espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del 3-(4,5-dimetoxifenil)-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5o**.



9.6. Espectro HSQC del 3-(4,5-dimetoxifenil)-5-[(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-metil]-4,5-dihidroisoxazol **5o**.

