

**ISOEUGENOL, DIENÓFILO NATURAL EN LA REACCIÓN IMINO DIELS-  
ALDER DE TRES COMPONENTES. GENERACIÓN DE NUEVAS 1,2,3,4-  
TETRAHIDROQUINOLINAS 2,4-DIARIL DISUSTITUIDAS**

**DIEGO ROLANDO MERCHAN ARENAS**



**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR  
ESCUELA DE QUÍMICA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
BUCARAMANGA  
2007**

**ISOEUGENOL, DIENÓFILO NATURAL EN LA REACCIÓN IMINO DIELS-  
ALDER DE TRES COMPONENTES. GENERACIÓN DE NUEVAS 1,2,3,4-  
TETRAHIDROQUINOLINAS 2,4-DIARIL DISUSTITUIDAS**

**DIEGO ROLANDO MERCHAN ARENAS**

**Trabajo de investigación para optar el título de Químico**

**Co-director**

**Doctorando, Jose Gregorio hernandez Qco.**

**Director**

**Profesor, Vladimir V. Kouznetsov *PhD, DSc.***

**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR  
ESCUELA DE QUÍMICA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
BUCARAMANGA  
2007**

*A mi madre, Martha Ruth Arenas. “Mita”, gracias por confiar en mí y apoyarme en los momentos más difíciles de mi vida, gracias por todos esos rosarios cada mañana, tengo muy claro que con tú esfuerzo y tú paciencia he conseguido esta meta.*

*A mis hermanos, Eder, Stefanny y Camilo. Gracias por demostrarme que cuento con ustedes, con su cariño, su tiempo y su apoyo incondicional.*

*A mi hija. “Gordis”, Por ti seguiré luchando, tus ojos me iluminan hacia la consecución de mis metas posteriores y tú sonrisa alegra mis esfuerzos ante las adversidades.*

*...Espero que mi trabajo esté a la altura de todos ustedes que promovieron este logro...*

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco con humildad y sinceridad a:

Mi maestro y jefe Vladimir Kouznetsov *PhD, DSc.*, quien me permitió caminar junto a él en este último escalón de mi carrera, estableciendo en mi vida un ejemplo de profesionalismo y calidad de persona, puesto que finalmente él, con sus acertadas ideas, conocimientos y aportes, fue el mentor principal en la finalización de mi primer trabajo de investigación, dejándome una visión clara de lo que quiero para mi futuro.

Arnold Romero, *Qco.*, por involucrarse en este trabajo y aceptarme como su “pupilo”, aportando acertadamente sus conocimientos y motivándome día a día para que llegara a la meta.

Leonor Yamile Vargas, *Qca, Msc.*, por su trabajo cercano y desde la distancia, dándole mayor fortaleza a la estructura de este trabajo.

La profesora Elena Stashenko, *Qca, PhD.*, Representante legal del Centro Nacional de Investigaciones para la Agroindustrialización de Especies Vegetales Aromáticas y Medicinales (CENIVAM); por su colaboración en la toma e interpretación de espectros de CG-EM.

El *Dr.* Luis Astudillo Saavedra, Instituto de Recursos Naturales de la Universidad de Talca, Chile, por la toma de espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN, permitiendo esclarecer con hechos nuestras estructuras.

La *Dra.* Susana Zacchino de la Universidad del Rosario, Argentina; por la realización de los ensayos antifúngicos ayudándonos a fortalecer cada día el nombre y esencia de nuestro laboratorio.

La profesora Luz Amparo Lozano, *Qca, Msc.*, Directora del Centro de Investigación en Celulosa Pulpa y Papel (CICELPA), quien creyó en mí y en mi trabajo como auxiliar, permitiéndome acercarme para así poder aprender de química, de su intachable desempeño laboral y de la vida gracias a sus consejos.

Gregorio y Sugey, por quedarse sin compañero en el laboratorio de bioquímica, con esto pude conocerlos en una difícil instancia de mi vida y compartir muy buenos momentos, en los que intervinieron grandes vasos llenos de Milo y jornadas acrecentadoras de mi calidad de estudiante en la UIS.

Todos mis compañeros de trabajo, Josué, John, Karime, Santiago, con quienes disfrute de la síntesis orgánica aprendiendo y fomentando en mí el deseo de una competencia sana, hacia la obtención de nuestros objetivos.

Los más experimentados, Diego, Carlos Mario, Amner y Deyanira, a quienes respeto y admiro por su lucha continua para lograr ser mejores químicos, gracias porque siempre supe que estaban dispuestos a contribuir en mí proceso final de aprendizaje con sus humildes pero claros conocimientos.

A todos los Arenas, “peleones” pero de gran corazón, por creer en mí futuro y en mis capacidades como persona y profesionalmente. En especial a mis tíos, Abelardo y Alex, quienes a pesar de mi situación, pusieron su hombro para no dejarme desfallecer, disculpen tantas molestias.

Carlos Leonardo Suárez y doña Omaira Aceros, por darme la confianza en situaciones deportivas y personales, gracias por sus enseñanzas, apoyo y consejos, yo también los admiro.

William, Jorge E., César, George, Jorgito, Sergio M., Raul, Dario, Néstor, Alejandro, A. Jorge G., Diana, amigos de estudio, el fútbol y trabajo, siempre estarán ahí.

**Título:** ISOEUGENOL, DIENÓFILO NATURAL EN LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER DE TRES COMPONENTES. GENERACIÓN DE NUEVAS 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS 2,4-DIARIL DISUSTITUIDAS<sup>♦</sup>

**Autor:** MERCHAN ARENAS, Diego R.<sup>♦♦</sup>

**Palabras Claves:** *cis/trans*-isoeugenol, 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, imino *Diels-Alder* de tres componentes.

## Contenido

Desde siempre la naturaleza ha establecido las bases de una gran variedad de estudios, permitiéndonos dirigir objetivos científicos hacia una precisa imitación de su capacidad creativa de estructuras moleculares de difícil acceso. Por tanto, las moléculas de carácter natural siempre han estado presentes como aspiraciones de los químicos orgánicos y su máxima expresión, la síntesis orgánica. En nuestro estudio se demostró que la unidad fenólica, el *cis/trans*-isoeugenol, componente principal en aromas florales de algunas especies vegetales y defensor principal de la planta contra fitopatógenos, puede ser empleado como material de partida en la síntesis de análogos estructurales del farmacóforo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, moléculas que representan un importante grupo de N-heterociclos con propiedades sobresalientes química y biológicamente.

La ruta sintética utilizada en esta investigación es quizá uno de los métodos más empleados para acceder a ciclos de seis eslabones, la reacción de imino *Diels-Alder*. Esta reacción ha sido expuesta a través de una gran variedad de estudios como un arma poderosa hacia la consecución de heterociclos nitrogenados y estructuras altamente funcionalizadas. En este trabajo, esta herramienta en su adaptación "*one-pot*", promovió la síntesis diastereoselectiva de las respectivas 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, seguida por la obtención de algunos aminoderivados por medio de reducciones catalíticas. Cada una de las moléculas fue totalmente caracterizada por métodos espectroscópicos como CG-EM, IR, RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C.

En adición, el empleo de precursores naturales junto con la versión "*one-pot*" de la reacción imino *Diels-Alder*, nos encamina en la aplicación de los principios de la química verde en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio).

---

<sup>♦</sup> Trabajo de Grado

<sup>♦♦</sup> Facultad de Ciencias, Escuela de Química, *Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc.*

**Title:** ISOEUGENOL, NATURAL DIENOPHILE IN THE THREE-COMPONENT IMINO DIELS-ALDER REACTION. GENERATION OF NEW 2,4-DIARYL DISUBSTITUED 1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINES ♦

**Author:** MERCHAN ARENAS, Diego R. ♦♦

**Keywords:** *cis/trans*-isoeugenol, 2,4-diaryl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, three-component imino *Diels-Alder* reaction.

**Content:**

Nature has always been the lead to follow looking for mimetic structures which imitate its creative capacity and their properties. Therefore, natural molecules have always been presented as targets to the organic chemist. Through this research has been demonstrated that the *cis/trans*-isoeugenol phenolic unit, mayor component of some vegetables species fragrances, acts as the plant principal defender against phytopatogens. It can be used as reactant in the synthesis of new 2,4-diaryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines, molecules that represent an important group of N-heterocycles with excellent chemical and biological properties.

The synthetic route used in this research, is probably one of the most used methods to afford the six member rings. The imino *Diels-Alder* reaction is exposed as a powerful tool towards the attainment of nitrogenous heterocycles and highly functioned frameworks across a great variety of studies. In this work, the *Diels-Alder* one-pot version promoted the diastereoselective synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines followed by the afford of some amino derivatives through catalytic reductions. Each one of the molecules was characterized by the spectroscopic methods GC-MS, IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C-NMR.

In addition, employing natural precursors along with the one-pot version of the imino *Diels-Alder* reaction direct us towards the application of green chemistry principles in the *Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio)*.

---

♦ Work of Degree

♦♦ Faculty of Sciences, Chemistry School, *Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc.*

## CONTENIDO

	Pág
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
<b>1. ESTADO DEL ARTE</b>	<b>1</b>
1.1. Isoeugenol	1
1.1.1. Componente fenólico natural	1
1.1.2. Agente comercialmente importante	3
1.1.3. Precursor en la reacción Diels-Alder	5
1.2. 1,2,3,4-Tetrahidroquinolinas (THQ)	6
1.2.1. Presencia de las THQ en la naturaleza	7
1.2.2. Importancia biológica de las tetrahidroquinolinas	9
1.3. Reacción de Diels-Alder	13
1.3.1. Regioquímica en la reacción Diels-Alder	14
1.3.2. Estereoquímica en la reacción Diels-Alder	15
1.3.3. Mecanismo de la reacción Diels-Alder.	16
1.3.4. Efecto del solvente en la reacción de Diels-Alder	18
1.3.5. Reacción hetero Diels-Alder	21
1.3.6. Reacción de Diels-Alder multicomponente	26
1.4. Reducción de nitro y nitrilo-compuestos	28
<b>2. HIPÓTESIS</b>	<b>31</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>32</b>
3.1. Objetivo general	32
3.2. Objetivos específicos	32

<b>4.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>33</b>
4.1.	Obtención de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 3-metil-2,4-diaril disustituidas <b><u>1-8</u></b>	34
4.2.	Intento de la obtención de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina 2-aril-4-bencil sustituida.	39
4.3.	Obtención de los aminoderivados tetrahidroquinolínicos <b><u>9</u></b> y <b><u>10</u></b> vía reducción catalítica	40
4.4.	Obtención del auto-cicloadducto del <i>cis/trans</i> -isoeugenol comercial catalizada por BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> .	41
4.4.1.	1-Etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol ( <b><u>12</u></b> ) (Diisoeugenol).	42
4.5.	Obtención de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <b><u>1</u></b> , <b><u>2</u></b> y <b><u>6</u></b> , empleando como medio de reacción polietilenglicol 400 (PEG-400) y catalizada por BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> .	42
4.6.	Obtención del diisoeugenol ( <b><u>12</u></b> ), empleando como medio de reacción polietilenglicol 400 (PEG-400) y como catalizador BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> .	44
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>45</b>
5.1.	Obtención de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas ( <b><u>1-8</u></b> )	45
5.2.	Obtención de las 8-amino-2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <b><u>10</u></b> y <b><u>11</u></b> .	66
5.3.	Obtención del auto-cicloadducto del <i>cis/trans</i> -isoeugenol comercial catalizada por BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> .	72
5.4.	Obtención de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, <b><u>1</u></b> , <b><u>2</u></b> , y <b><u>6</u></b> , y el diisoeugenol, empleando polietilenglicol 400 (PEG-400) como un medio de reacción "verde".	82
5.5.	Aspectos fármaco-biológicos de las moléculas obtenidas.	86
5.5.1.	Ensayos biológicos realizados para las nuevas 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, <b><u>1</u></b> , <b><u>2</u></b> , <b><u>3</u></b> , <b><u>6</u></b> , <b><u>7</u></b> y <b><u>10</u></b> .	88

<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>92</b>
<b>7.</b>	<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>94</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>97</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>106</b>

<b>LISTA DE ANEXOS</b>	<b>Pág</b>
<b>ANEXOS I. Espectros de infrarrojo de las moléculas obtenidas</b>	<b>106</b>
<b>I-1.</b> Espectro IR de la <i>trans-trans-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>1</u></b> .	106
<b>I-2.</b> Espectro IR de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>2</u></b> .	106
<b>I-3.</b> Espectro IR de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>3</u></b> .	107
<b>I-4.</b> Espectro IR de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>4</u></b> .	107
<b>I-5.</b> Espectro IR de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>5</u></b> .	108
<b>I-6.</b> Espectro IR de la <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>6</u></b> .	108
<b>I-7.</b> Espectro IR de <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>7</u></b> .	109
<b>I-8.</b> Espectro IR de la <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>8</u></b> .	109
<b>I-10.</b> Espectro IR de la <i>cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>10</u></b> .	110
<b>I-12.</b> Espectro IR del <i>cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol (diisoeugenol)</i> <b><u>12</u></b> .	110
<b>ANEXOS II. Cromatogramas (CG) y espectros de masas (I.E 70 eV) de las moléculas obtenidas</b>	<b>111</b>
<b>II-1.</b> Cromatograma de la <i>trans-trans-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>1</u></b> .	111
<b>II-1.1.</b> Espectro de masas de la <i>trans-trans-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>1</u></b> .	111

II- <u>2</u> . Cromatograma del crudo en la síntesis de la <i>8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>2</u> .	112
II- <u>2.1</u> . Espectro masas de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>2</u> .	112
II- <u>2.2</u> . Espectro de masas del dímero del isoeugenol en la síntesis de la <i>8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>2</u> .	113
II- <u>6</u> . Cromatograma de la <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>6</u> .	113
II- <u>6.1</u> . Cromatograma de la <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>6</u> .	114
II- <u>7</u> . Cromatograma de la <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>7</u> .	114
II- <u>7.1</u> . Espectro de masas de la <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>7</u> .	115
II- <u>10</u> . Cromatograma de la <i>cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>10</u> .	115
II- <u>10.1</u> . Espectro de masas de la <i>cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>10</u> .	116
II- <u>12</u> . Cromatograma del <i>cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol (diisoeugenol)</i> <u>12</u> .	116
II- <u>12.1</u> . Espectro de masas del <i>cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol (diisoeugenol)</i> <u>12</u> .	117
<b>ANEXOS III. Espectros de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) de las moléculas obtenidas</b>	117
III- <u>1</u> . Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la <i>trans-trans-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>1</u> .	117
III- <u>2</u> . Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>2</u> .	118
III- <u>3</u> . Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-</i>	

3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3</u> .	118
III- <u>4</u> . Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>4</u> .	119
III- <u>5</u> . Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>5</u> .	119
III- <u>6</u> . Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>6</u> .	120
III- <u>7</u> . Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil I)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>7</u> .	120
III- <u>8</u> . Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>8</u> .	121
III- <u>10</u> . Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la <i>cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>10</u> .	121
III- <u>11</u> . Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la <i>cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>11</u> .	122
III- <u>12</u> . Espectro de RMN <sup>1</sup> H del <i>cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol (diisoeugenol)</i> <u>12</u> .	122
<b>ANEXOS IV. Espectros COSY de algunas de las moléculas obtenidas</b>	123
IV- <u>1</u> . Espectro COSY de la <i>trans-trans-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>1</u> .	123
IV- <u>3</u> . Espectro COSY de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>3</u> .	123
IV- <u>6</u> . Espectro COSY de la <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>6</u> .	124
IV- <u>7</u> . Espectro COSY de la <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>7</u> .	124
IV- <u>10</u> . Espectro COSY de la <i>cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <u>10</u> .	125

<b>IV-11.</b> Espectro COSY de la <i>cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina</i> <b>11</b> .	125
<b>IV-12.</b> Espectro COSY <sup>1</sup> H del <i>cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol (diisoeugenol)</i> <b>12</b> .	126
<b>ANEXOS V. Espectros RMN <sup>13</sup>C de las moléculas obtenidas</b>	126
<b>V-1.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la <i>trans-trans-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina</i> <b>1</b> .	126
<b>V-2.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina</i> <b>2</b> .	127
<b>V-3.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina</i> <b>3</b> .	127
<b>V-4.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina</i> <b>4</b> .	128
<b>V-5.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina</i> <b>5</b> .	128
<b>V-6.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina</i> <b>6</b> .	129
<b>V-7.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina</i> <b>7</b> .	129
<b>V-8.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina</i> <b>8</b> .	130
<b>V-10.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la <i>cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina</i> <b>10</b> .	130
<b>V-11.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la <i>cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina</i> <b>11</b> .	131
<b>V-12.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C del <i>cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol (diisoeugenol)</i> <b>12</b> .	131
<b>ANEXOS VI. Espectros HSQC de algunas de las moléculas obtenidas</b>	132

<b>VI-2.</b> Espectro HSQC de la <i>cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>2</u></b> .	132
<b>VI-6.</b> Espectro HSQC de la <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>6</u></b> .	132
<b>VI-7.</b> Espectro HSQC de <i>trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>7</u></b> .	133
<b>VI-10.</b> Espectro HSQC de la <i>cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina</i> <b><u>10</u></b> .	133
<b>ANEXOS VII. Espectro HMQC y HMBC de DE <u>12</u></b>	134
<b>VII-12.1.</b> Espectro HMQC del <i>cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol (diisoeugenol)</i> <b><u>12</u></b> .	134
<b>VII-12.2.</b> Espectro HMBC del <i>cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol (diisoeugenol)</i> <b><u>12</u></b> .	134

<b>LISTA DE ESQUEMAS</b>	<b>Pág</b>
<b>Esquema 1.</b> Isomerización del eugenol a isoeugenol.	4
<b>Esquema 2.</b> Obtención de vainillina vía oxidación catalítica.	4
<b>Esquema 3.</b> Obtención de THQ empleando isoeugenol como dienófilo.	5
<b>Esquema 4.</b> Dimerización del isoeugenol por cicloadición.	6
<b>Esquema 5.</b> Cicloaductos en Diels-Alder.	13
<b>Esquema 6.</b> Regioselectividad en DA.	15
<b>Esquema 7.</b> Estereoespecificidad de la reacción de DA, demostración experimental.	16
<b>Esquema 8.</b> Conformación <i>endo/exo</i> en la reacción de DA.	16
<b>Esquema 9.</b> Estados de transición propuestos en el mecanismo de DA.	17
<b>Esquema 10.</b> Posibles vías para la reacción de DA concertada.	18
<b>Esquema 11.</b> Cicloadición entre el isopreno y anhídrido maléico, efecto del disolvente.	19
<b>Esquema 12.</b> Síntesis de derivados de la naftoquinona a 25 °C en diferentes disolventes.	20
<b>Esquema 13.</b> Cicloadición entre el bromuro de acridicio y el CP a 25 °C en diferentes disolventes.	21
<b>Esquema 14.</b> Obtención de la agelastatina A, utilizando como etapa clave la reacción hetero DA.	22
<b>Esquema 15.</b> Variantes en la ciclación de aza DA.	23
<b>Esquema 16.</b> Reacción de aza-DA catalizada por BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> .	24
<b>Esquema 17.</b> Obtención de THQ mediadas por CAN.	25
<b>Esquema 18.</b> Obtención fotoinducida de THQ vía reacción de Povarov.	25
<b>Esquema 19.</b> Obtención de THQ mediadas por alcoholes fluorinados.	26

<b>Esquema 20.</b> RMC promovida por CAN para la obtención de THQ.	27
<b>Esquema 21.</b> Reacción multicomponente promovida por BiCl <sub>3</sub> para la obtención de THQ.	28
<b>Esquema 22.</b> Síntesis de THQ funcionalizadas asistida por MW.	28
<b>Esquema 23.</b> Reducción de nitroderivados con Pd/C.	29
<b>Esquema 24.</b> Reducción de 2-(3-nitrofenil)-(tetrahidro)quinolinas.	29
<b>Esquema 25.</b> Reducción del grupo nitrilo en compuestos aromáticos usando NaBH <sub>4</sub> /CoCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O.	30
<b>Esquema 26.</b> Intento de la reacción multicomponente entre la <i>o</i> -nitroanilina, el benzaldehído y el eugenol catalizada con BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> .	39
<b>Esquema 27.</b> Reacción global para la obtención de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u>1-8</u> .	45
<b>Esquema 28.</b> Posible mecanismo para la obtención de las 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u>1-8</u> .	46
<b>Esquema 29.</b> Posible ruta de fragmentación de la THQ <u>1</u> .	53
<b>Esquema 30.</b> Reducción catalítica de las de las 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u>2 y 3</u> .	66
<b>Esquema 31.</b> Posible ruta de fragmentación de la THQ <u>10</u> .	69
<b>Esquema 32.</b> Síntesis del diisoeugenol <u>12</u> , a partir del isoeugenol comercial.	72
<b>Esquema 33.</b> Cicloadición [3+2] del <i>E</i> -isosafrol con unidades fenilpropanoides.	73
<b>Esquema 34.</b> Posible mecanismo para la auto-ciclocondensación [3+2] del <i>cis/trans</i> -isoeugenol empleando BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> como AL.	73
<b>Esquema 35.</b> Posible ruta de fragmentación para el diisoeugenol <u>12</u> .	76
<b>Esquema 36.</b> Síntesis de las THQ <u>1, 2 y 6</u> , en MeCN y PEG-400.	83
<b>Esquema 37.</b> Síntesis del diisoeugenol <u>12</u> , en MeCN y PEG-400.	84

**Esquema 38.** Principio químico del método de Ellman para la evaluación de inhibición enzimática de la AChE. 90

<b>LISTA DE FIGURAS</b>	Pág
<b>Figura 1.</b> Estructura del isoeugenol.	1
<b>Figura 2.</b> Dímeros del isoeugenol.	3
<b>Figura 3.</b> Análogos estructurales del isoeugenol.	5
<b>Figura 4.</b> Características de dieno y dienófilo de la molécula de isoeugenol.	6
<b>Figura 5.</b> Estructura del anillo tetrahydroquinolínico.	7
<b>Figura 6.</b> Estructura de la (-)-virantmicina.	8
<b>Figura 7.</b> Nuevas tetrahydroquinolinas de la <i>Galipea officinalis</i> .	8
<b>Figura 8.</b> Estructura de la dinemicina.	9
<b>Figura 9.</b> Derivados tetrahydroquinolínicos como agentes neuroprotectores.	9
<b>Figura 10.</b> Derivado tetrahydroquinolínico con propiedad antibacteriana.	10
<b>Figura 11.</b> Algunas 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas bioactivas.	11
<b>Figura 12.</b> Moléculas con actividad inhibitoria contra la AChE.	12
<b>Figura 13.</b> Interacción HOMO-LUMO en la reacción DA.	14
<b>Figura 14.</b> Producto de la reacción multicomponente entre los diferentes benzaldehídos y anilinas sustituidas y el <i>cis/trans</i> -isoeugenol catalizada con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .	34
<b>Figura 15.</b> Aminoderivados producto de la reducción catalítica de los grupo nitro en las tetrahydroquinolinas <b>2</b> y <b>3</b> .	40
<b>Figura 16.</b> Producto de la auto-cicloaddición del isoeugenol.	41
<b>Figura 17.</b> Productos de la reacción multicomponente entre el benzaldehído, anilinas sustituidas y el <i>cis/trans</i> -isoeugenol comercial en PEG 400 como medio de reacción.	42
<b>Figura 18.</b> Producto de la reacción de auto-cicloaddición del	

<i>cis/trans</i> -isoeugenol comercial en PEG 400 como medio de reacción.	44
<b>Figura 19.</b> Bandas de absorción características en el IR de la THQ <u>1</u> .	48
<b>Figura 20.</b> Bandas de absorción características en el IR de la THQ <u>2</u> .	49
<b>Figura 21.</b> Bandas de absorción características en el IR de la THQ <u>6</u> .	50
<b>Figura 22.</b> Perfil cromatográfico (CG) para la THQ <u>1</u> .	51
<b>Figura 23.</b> Patrón de fragmentación (EM) de la THQ <u>1</u> .	51
<b>Figura 24.</b> Perfil cromatográfico del crudo en la obtención de la THQ <u>2</u> .	52
<b>Figura 25.</b> Patrón de fragmentación del dímero del <i>cis/trans</i> -isoeugenol y la THQ <u>2</u> .	53
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la THQ <u>1</u> .	55
<b>Figura 27.</b> Región espectral del NH en RMN <sup>1</sup> H para la THQ <u>1</u> .	56
<b>Figura 28.</b> Regioisómeros probables en la síntesis de las THQ.	56
<b>Figura 29.</b> Representación de los estados energéticos de los OM y los CO de las THQ.	57
<b>Figura 30.</b> Espectro <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY de la THQ <u>1</u> .	58
<b>Figura 31.</b> Región espectral del acoplamiento <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY entre 4-H y 2-H'Ar de la THQ <u>1</u> .	58
<b>Figura 32.</b> Confórmero más estable de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina.	59
<b>Figura 33.</b> Constantes de acoplamiento <i>aa</i> entre los protones 2-H y 3-H, y 3-H con 4-H de <u>1</u> .	60
<b>Figura 34.</b> Isómeros de la THQ <u>4</u> .	61
<b>Figura 35.</b> Diastereoisómeros esperados en la cicloadición de las nuevas THQ.	62
<b>Figura 36.</b> Perfiles energéticos de los posibles mecanismos de la reacción de DA.	63
<b>Figura 37.</b> Efecto del grupo NO <sub>2</sub> presente en la posición C-8 sobre el	

NH de la THQ <u>2</u> .	64
<b>Figura 38.</b> Espectro infrarrojo de la 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>10</u> .	68
<b>Figura 39.</b> Perfil cromatográfico de la 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>10</u> .	68
<b>Figura 40.</b> Espectro de masas de la 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>10</u> .	69
<b>Figura 41.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN para la 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>10</u> .	70
<b>Figura 42.</b> Espectro de IR para el diisoeugenol <u>12</u> .	74
<b>Figura 43.</b> Perfil cromatográfico del diisoeugenol <u>12</u> .	75
<b>Figura 44.</b> Patrón de fragmentación del diisoeugenol <u>12</u> .	75
<b>Figura 45.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN para el diisoeugenol <u>12</u> .	77
<b>Figura 46.</b> Estructuras probables para la cicloadición del diisoeugenol.	78
<b>Figura 47.</b> Acoplamientos $w$ , según la cicloadición ( $1\alpha$ , $2\beta$ , $3\alpha$ ) para el isoeugenol.	78
<b>Figura 48.</b> Registro del acoplamiento $aa$ entre 2-H y 4-H para <u>12</u> .	79
<b>Figura 49.</b> Espectro DEPT 135 para <u>12</u> .	80
<b>Figura 50.</b> Posibles confórmeros de <u>12</u> .	80
<b>Figura 51.</b> Acoplamiento vecinal entre $\text{H}^{\text{B}}$ y $\text{H}^{\text{A}}$ con $\text{H}^{\text{C}}$ en <u>12a</u> .	81
<b>Figura 52.</b> Acoplamiento a largo alcance entre $\text{H}^{\text{B}}$ y $\text{H}^{\text{A}}$ con C-7 en <u>12a</u> .	82
<b>Figura 53.</b> Posible interacción entre el PEG 400 y el <i>cis/trans</i> -isoeugenol en la auto-ciclocondensación.	85
<b>Figura 54.</b> Gráfica comparativa de la inhibición enzimática contra la AChE de las THQ <u>3</u> , <u>6</u> y la Galantamina.	91

LISTA DE TABLAS	Pág
<b>Tabla 1.</b> Cantidad porcentual del ( <i>cis/trans</i> )-isoeugenol en el producto final.	2
<b>Tabla 2.</b> Constantes de velocidad de segundo orden para la dimerización del ciclopentadieno en solución y fase gaseosa a 25 °C.	19
<b>Tabla 3.</b> Constantes de velocidad en la cicloadición de la nitro-naftoquinona con CP.	21
<b>Tabla 4.</b> Constantes de velocidad en la cicloadición del el bromuro de acridinio y el CP a 25 °C.	21
<b>Tabla 5.</b> Propiedades físico-químicas de las 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas ( <u><b>1-8</b></u> ).	47
<b>Tabla 6.</b> Características espectrales en IR para las 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas ( <u><b>1-8</b></u> ).	49
<b>Tabla 7.</b> Características espectrales en CG-EM para las THQ <u><b>1-8</b></u> .	54
<b>Tabla 8.</b> Registros espectrales en <sup>1</sup> H RMN de las 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas ( <u><b>1-8</b></u> ).	65
<b>Tabla 9.</b> Propiedades físico-químicas de las 8-amino-2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u><b>10</b></u> y <u><b>11</b></u> .	69
<b>Tabla 10.</b> Registros espectrales en <sup>1</sup> H RMN de las 8-amino-2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas ( <u><b>1-8</b></u> ).	71
<b>Tabla 11.</b> Propiedades físico-químicas del diisoeugenol.	74
<b>Tabla 12.</b> Resultados en comparativos de los medios de reacción empleados.	84
<b>Tabla 13.</b> Criterios teóricos de la lipofilicidad de las moléculas <u><b>1-12</b></u> , según los <i>cinco de Lipinski</i> .	87
<b>Tabla 14.</b> Valores de concentración inhibitoria mínima (MIC) (µg/mL) para las THQ <u><b>1</b></u> , <u><b>2</b></u> , <u><b>3</b></u> , <u><b>6</b></u> , <u><b>7</b></u> y <u><b>10</b></u> .	89
<b>Tabla 15.</b> Valores de IC <sub>50</sub> (µg/mL) y porcentaje de inhibición para las THQ, <u><b>1</b></u> , <u><b>2</b></u> , <u><b>3</b></u> , <u><b>6</b></u> , <u><b>7</b></u> y <u><b>10</b></u> .	90

## ABREVIATURAS

<b>À:</b>	Amstrong.
<b>aa:</b>	<i>axial-axial.</i>
<b>ACh:</b>	Acetilcolina.
<b>AChE:</b>	Enzima acetilcolinesterasa.
<b>ae:</b>	<i>axial-ecuatorial.</i>
<b>AL:</b>	Ácidos de Lewis.
<b>Ar:</b>	Arilo.
<b>br.d:</b>	Doblete ancho ( <i>broad duplet</i> ).
<b>br. s:</b>	Singulete ancho ( <i>broad singlet</i> ).
<b>CAN:</b>	Amonio nitrato de cerio (IV).
<b>CC:</b>	Cromatografía en Columna.
<b>CCF:</b>	Cromatografía en Capa Fina.
<b>CG-EM:</b>	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas.
<b>cm:</b>	Centímetros.
<b>CO:</b>	Coeficiente Orbital.
<b>COSY:</b>	Correlated Spectroscopy.
<b>CP:</b>	Ciclopentadieno.
<b>d:</b>	Doblete.
<b>2D:</b>	Bidimensional.
<b>DA:</b>	Diels-Alder.
<b>Da:</b>	Dalton.

<b>DEPT:</b>	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
<b>EA:</b>	Enfermedad de Alzheimer.
<b>ee:</b>	<i>ecuatorial-ecuatorial.</i>
<b>ET:</b>	Estado de transición.
<b>g:</b>	Gramos.
<b>GEA:</b>	Grupo electro-aceptor.
<b>GED:</b>	Grupo electro-donador.
<b>HDA:</b>	Hetero Diels-Alder.
<b>HMBC:</b>	Heteronuclear Multiple Bond Correlation.
<b>HMQC:</b>	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence.
<b>HOMO:</b>	Highest Occupied Molecular Orbital.
<b>HSQC:</b>	Heteronuclear Single Quantum Correlation.
<b>Hz:</b>	Hertz.
<b>IDA:</b>	Imino Diels-Alder.
<b>IPB:</b>	Ión Pico de Base.
<b>IR:</b>	Infrarrojo.
<b>J:</b>	Constante de acoplamiento.
<b>LUMO:</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
<b>m:</b>	Multiplete.
<b>M<sup>+</sup>:</b>	Ión molecular.
<b>MeCN:</b>	Acetonitrilo.
<b>MeOH:</b>	Metanol.
<b>min:</b>	Minutos.

<b>mL:</b>	Militros.
<b>mmol:</b>	Milimol.
<b>m/z:</b>	Relación masa-carga.
<b>MW:</b>	Microondas ( <i>Microwave</i> )
<b>NAEH:</b>	Número Aceptor de Enlaces de Hidrogeno.
<b>ND:</b>	No Detectada.
<b>NDEH:</b>	Número Donador de Enlaces de Hidrogeno.
<b>NER:</b>	Número de Enlaces Rotatorios.
<b>nm:</b>	Nanómetros.
<b>NVP:</b>	N-vinilpirrolidona.
<b>OM:</b>	Orbital Molecular.
<b>P.d.:</b>	Punto de descomposición.
<b>PEG:</b>	Polietilenglicol.
<b>P.f.:</b>	Punto de fusión.
<b>Ph:</b>	Fenilo.
<b>P.M.:</b>	Peso Molar.
<b>ppm:</b>	Partes por millón.
<b>R<sub>f</sub>:</b>	Factor de retención.
<b>RMN <sup>1</sup>H:</b>	Resonancia Magnética Nuclear de protón.
<b>RMN <sup>13</sup>C:</b>	Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13.
<b>RMC:</b>	Reacción Multicomponente.
<b>Rto.:</b>	Rendimiento.
<b>s:</b>	Singulete.

<b>SNC:</b>	Sistema Nervioso Central.
<b>t:</b>	Tripleta.
<b>'t':</b>	Seudo-tripleta.
<b>t.a.:</b>	Temperatura ambiente.
<b>THQ:</b>	1,2,3,4-Tetrahydroquinolina.
<b>t<sub>R</sub>:</b>	Tiempo de retención.
<b>uma:</b>	Unidades de masa atómica.
<b>Vib.F.:</b>	Vibración de Flexión.
<b>Vib.T.</b>	Vibración de Tensión.
<b>Vib.T.A.</b>	Vibración de Tensión Asimétrica.
<b>Vib.T.S.</b>	Vibración de Tensión Simétrica.
<b>Φ:</b>	Fragmento.

## EN EL LQOBio

Exaltar la magnificencia de la naturaleza a través de la obtención de sistemas moleculares con arquitecturas fascinantes y buscar sus aplicaciones alentadoras a patologías que agobian día a día a nuestra humanidad, hace parte del arduo trabajo en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio). Allí, rodeado por esas cuatro e impecables paredes junto con mis compañeros (*JG, JS, JHB, SV*) y nuestros “micro-jefes” (*AR, Leo, Fer, CM*), nos debatimos diariamente ante montajes de reacción, extracción y sistemas de purificación, intentando posteriormente atravesar un camino triunfal en las pruebas necesarias para esclarecer la estructura de cada una de las moléculas esperadas, y finalmente poder comunicar a través de escritos como este, el éxito de las ideas, filosofía y disciplina del grupo. De este modo, con esfuerzo y dedicación podremos conquistar nuestros objetivos. Objetivos establecidos en cada uno de nuestros planes por el maestro y jefe, *Vladimir Kouznetsov (VK)*, personaje que admiramos y que nos invade continuamente con sus ideas, dejándonos claro que el conocimiento es inacabado y que además, no espera. Solo deseamos cumplir a cabalidad con nuestras actividades y algún día contribuir de manera certera con la ciencia, generando conocimiento para así convertirnos en algo más que novatos.

*Diego Merchan (DM)*

## INTRODUCCIÓN

La naturaleza, creadora incansable de fastuosas estructuras moleculares sorprende cada día a los científicos con la afinidad presentada entre sus componentes moleculares y los receptores celulares tanto humanos como animales, proponiendo objetivos cada vez más claros en los estudios farmacológicos. El conocimiento de estas dianas terapéuticas en el transcurrir del tiempo, lleva por un buen camino a la química orgánica y su máxima expresión, la síntesis orgánica, de ahí que la obtención de gran variedad de moléculas “útiles” se haga más evidente día a día.

En los últimos años el uso de productos naturales ha aumentado en industrias de colorantes, saborizantes, perfumería y sobre todo a nivel farmacéutico, debido a las importantes propiedades fisicoquímicas de estos compuestos. Las plantas proporcionan una alta variedad de moléculas, terpenos, estílbenos, alcaloides, fenoles, entre otras, que pueden ser utilizadas como principios activos de nuevos fármacos. Compuestos fenólicos como el eugenol y su isómero el isoeugenol, son moléculas polifuncionalizadas con marcada bioactividad. Químicamente, estos agentes poseen en su estructura el corazón fenólico anclado a su vez a un grupo metoxi y una cadena propenilica, cualidades que los convierten en potenciales agentes químicos, generadores de series de nuevas moléculas de interés bioquímico.

Durante muchos años los químicos orgánicos han utilizado sus conocimientos en el estudio e identificación de moléculas presentes en las plantas, gracias a su potencial uso medicinal y sus características estructurales importantes desde el punto de vista químico. Por lo tanto, el objetivo inmediato de los químicos sintéticos y medicinales se traduce en el diseño y mejoramiento de nuevas rutas sintéticas, para la creación de nuevas moléculas en función de encontrar un compuesto con un gran potencial fármaco-biológico.

Por ende, gran cantidad de moléculas orgánicas han sido sintetizadas en función de sus propiedades bioquímicas. Las estructuras heterocíclicas constituyen una importante cantidad de compuestos, 10 millones de moléculas, los cuales son representados principalmente por aquellos que se encuentran cumpliendo funciones específicas y fundamentales en polímeros naturales. Los heterociclos se han mantenido como puntas de lanza para los investigadores, debido a sus diversas propiedades como biomoléculas y en el desarrollo de los nuevos materiales.

Las investigaciones sobre los compuestos heterocíclicos han llevado al desarrollo de metodologías que convergen a la construcción de una amplia

gama de moléculas de interés biológico y farmacológico. Las tetrahydroquinolinas (THQ), compuestos-objetivos en nuestra investigación, sobresalen por ser agentes químicos con propiedades físico-químicas y bioquímicas determinantes. Las THQ se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y son reconocidas desde el punto de vista biológico; unos de los representantes más sobresalientes de este farmacóforo heterocíclico son la dinemicina, actuando como antibiótico antitumoral natural, el nicainoprol como un fármaco antiarrítmico y la virantmicina como potente antibiótico activo contra ADN y ARN-virus, entre otras.

La obtención de las estructuras biológicamente activas por parte del investigador, exige ingenio en la búsqueda y optimización de novedosas metodologías que promuevan la consecución de nuevos compuestos de forma sencilla y económica. Dentro de estas rutas sintéticas, prevalece la reacción de Diels-Alder (DA), conocida desde los años 50's y que ha permitido la construcción de diversas moléculas gracias a que pueden emplearse una amplia variedad de precursores. Específicamente, la reacción aza DA de tres componentes, versión multicomponente que mediante un protocolo "one-pot" se exhibe como una de las herramientas más efectivas y ambientalmente favorables para la construcción de N-heterociclos de seis miembros. Los precursores que se utilizan en esta investigación, son compuestos fenólicos con componentes alquenílicos, altamente activados que les permite actuar como dienófilos, y N-ariliminas que pueden actuar como elemento diénico generado *in situ* en este tipo de cicloadición y por las cuales le merece el nombre de reacción de imino Diels-Alder (IDA).

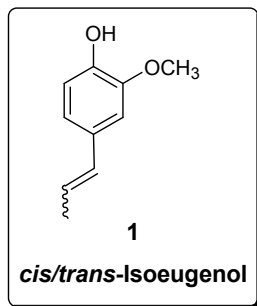
## 1. ESTADO DEL ARTE

### 1.1. EL ISOEUGENOL

#### 1.1.1. Componente fenólico natural

Los aceites esenciales soportan en gran parte la industria de saborizantes, cosméticos y aditivos en comidas. Ahora, debido a sus propiedades biológicas como antioxidantes o anti-inflamatorios en pequeñas proporciones, los han llevado a ocupar una posición importante dentro de la química medicinal. Las acciones que cumplen dichos complejos naturales pueden ser atribuidas, en nuestros tiempos, a moléculas específicas con características estructurales definidas. Un ejemplo de estos compuestos es el isoeugenol (1) (Figura 1), usado en cantidades específicas en cosméticos, jabones, lociones, detergentes y otros tópicos con características odoríferas sobresalientes (Tabla 1).<sup>1</sup> Se encuentra en la naturaleza, haciendo parte del aceite esencial floral de plantas como *Randia matudae*, presentando un 8,8% de *trans*-isoeugenol en dicho aceite<sup>2</sup> y la *Petunia hybrida*, especie que presenta el isoeugenol como componente principal en su aroma floral emitida durante el día.<sup>3</sup> Otra fuente de isoeugenol, son las cáscaras de lulo (*Solanum vestissimum* D.) con un rango de concentración entre 1000-2000 µg de *trans*-isoeugenol por cada 1 kg de material analizado.<sup>4</sup>

Figura 1. Estructura del isoeugenol.



<sup>1</sup> OPDYKE, D. L. J. "ISOEUGENOL", *Fragrance raw materials monographs. Food and Cosmet. Toxicol.* **1975**, 13, 815-817.

<sup>2</sup> SETZER, W.; NOLETTO, J. A. and LAWTON, R. O. "Chemical composition of the floral essential oil of *Randia matudae* from Monteverde, Costa Rica". *Flavour Fragr. J.* **2006**, 21, 244-246.

<sup>3</sup> NAKAMURA, K.; NAKAMURA K.; MATSUBARA K.; WATANABE H.; KOKUBUN H.; UEDA Y.; OYAMA-OKUBO N.; NAKAYAMA M. and ANDO T. "Identification of *Petunia hybrida* cultivars that diurnally emit floral fragrances". *Scientia Horticulturae* **2006**, 108, 61-65.

<sup>4</sup> SUHREZ, M.; DUQUE, C.; BICCHI, C.; WINTOCH, H.; FULL, G. and SCHREIER, P. " Volatile Constituents from the Peelings of Lulo (*Solanum vestissimum* D.) Fruit". *Flavour Fragr. J.* **1993**, 8, 215-220.

**Tabla 1.** Cantidad porcentual del (*cis/trans*)-isoeugenol en el producto final.

	Jabones	Detergentes	Cremas/lociones	Perfumes
<b>Usual (%)</b>	0.03	0.003	0.015	0.4
<b>Máximo (%)</b>	0.3	0.03	0.1	0.8

Los fenoles ocurren en la naturaleza como productos del metabolismo secundario de las plantas y son reconocidos debido a que actúan como fitoalexinas (agentes que protegen la planta de ataques químicos, biológicos y físicos). El isoeugenol en la naturaleza cumple con este tipo de actividades, mostrándose como un blanco atractivo para los químicos, hacia estudios en función de su capacidad como defensa química. Investigaciones realizadas de este componente natural muestran que presenta propiedades repelentes contra la cucaracha *Periplaneta americana*, sobre la cual no llega a actuar de forma tóxica.<sup>5</sup> A su vez, el isoeugenol, eugenol y metileugenol actúan de forma letal sobre fitopatógenos como el *Sitophilus zeamais* también llamado “gorgojo del maíz” y el *Tribolium castaneum* o “gorgojo de la harina” presentando toxicidad similar sobre este tipo de plagas (aprox. una LD<sub>50</sub> de 30 µg/mg) y dejando fuertes evidencias de su actividad insecticida.<sup>6</sup>

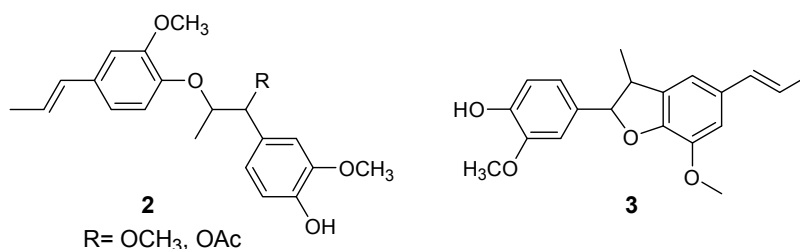
La presencia del eugenol y de su isómero del doble enlace (el isoeugenol) en las plantas fue descubierta desde ya hace más de 30 años.<sup>1</sup> Estos fenoles han mostrado, gracias a reacciones de oxidación enzimática, que pueden ser los principales precursores monoméricos de la lignina, formando dímeros como derivados con estructura análoga a subunidades del macropolímero natural, presentando grupos metoxi e hidroxilo en disposición *orto* del anillo fenólico. Para estas reacciones se han propuesto mecanismos que envuelven la presencia de radicales libres, obteniendo hasta dos formas estructurales isómeras: acíclico (**2**) y cíclico (**3**) del isoeugenol<sup>7</sup> (Figura 2).

<sup>5</sup> NGOH, S.; CHOO, E. W.; PANG, F. Y.; HUANG, Y.; KINI, M. R. and HO, S. H. “Insecticidal and Repellent Properties of Nine Volatile Constituents of Essential Oils against the American Cockroach, *Periplaneta americana* (L.)”. *Pestic. Sci.* **1998**, *54*, 261-268.

<sup>6</sup> HUANG, Y.; HO, S.; LEE, H. and YAP, Y. “Insecticidal properties of eugenol, isoeugenol and methyleugenol and their effects on nutrition of *Sitophilus zeamais* Motsch. (Coleoptera: Curculionidae) and *Tribolium castaneum* (Herbst) (Coleoptera: Tenebrionidae)”. *Journal of Stored Products Research* **2002**, *38*, 403-412.

<sup>7</sup> MILLE, I. J. “The Dimerization of Isoeugenol by Free Radicals”. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *49*, 4955-4958.

**Figura 2.** Dímeros acíclico (**2**) y cíclico (**3**) del isoeugenol, derivados lignánicos.



Hoy en día, el isoeugenol adquiere cada vez mayor importancia en síntesis orgánica, gracias a que su estructura presenta grupos funcionales característicos de un precursor químicamente activo. También, los sitios susceptibles de oxidaciones enzimáticas (por efecto de oxigenasas) lo exhiben como un potente material inicial en las biotransformaciones hacia productos de mayor interés comercial y de características naturales.

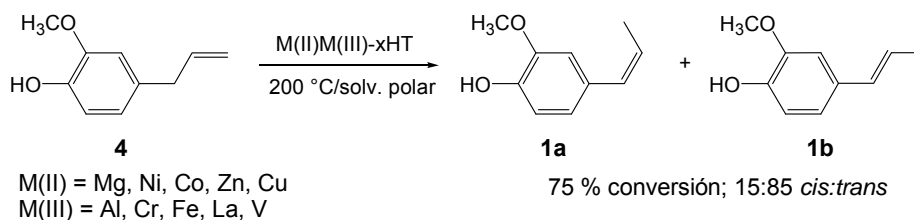
### 1.1.2. Agente comercial importante

Productos comerciales de gran demanda industrial, muchas veces no están a disposición debido a su escasez natural. Por tanto, surge la necesidad de su obtención ya sea por medios biológicos o químicos. Este es el caso del isoeugenol, el cual se presenta en la naturaleza en bajas proporciones tal que su isómero el eugenol (**4**) es utilizado para su obtención, llevando a cabo una isomerización en medio alcalino (KOH). Aprovechando las propiedades químicas de sales de metales de transición como el tricloruro de rodio (III) RhCl<sub>3</sub> (catalizador) y en disolventes como el alcohol amílico, se alcanza hasta un 99 % de conversión.<sup>8</sup> Estudios recientes mostraron que el eugenol también puede ser isomerizado a isoeugenol, llevando a cabo una migración del doble enlace del fragmento propenílico hacia la posición conjugada con el anillo bencénico. Esto se logra empleando hidrotalcitas (compuestos que en su composición tienen metales diferentes con diferente estado de oxidación), como catalizadores que conciben conversiones hasta del 75 %, en razón 15:85 *cis/trans* (**1a/1b**). Las temperaturas de 200°C en disolventes polares como medio de reacción, permiten que el producto finalmente adquiera un mayor valor agregado<sup>9</sup> (Esquema 1).

<sup>8</sup> CERVENY, L.; KREJCIKOVA, A.; MARHOUL, A. and RUZCIKA, V. "Isomerization of Eugenol to Isoeugenol". *React. Kinet. Catal. Lett.* **1987**, 33, 471-476.

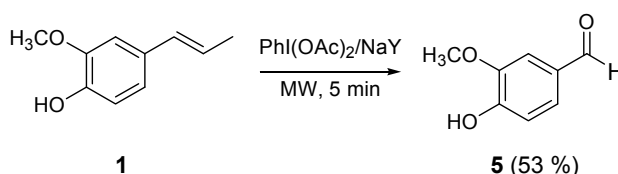
<sup>9</sup> KISHORE, D. and KANNAN, S. "Double bond migration of eugenol to isoeugenol over as-synthesized hydrotalcites and their modified forms". *Applied Catalysis A: General.* **2004**, 270, 227-235.

**Esquema 1.** Isomerización del eugenol a isoeugenol.



La disponibilidad en la naturaleza de la vainillina (**5**), uno de los componentes más utilizados en la producción de saborizantes, disminuye con el transcurrir del tiempo debido a su demanda de 20 toneladas por año. Por tanto prevalece la necesidad de diseñar un nuevo método eficiente para su obtención. Zhao *et al.*, emplearon el isoeugenol como un precursor importante en la obtención del producto aldehídico, (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído), con conversión hasta del 78 % por intermedio del *Bacillus fusiformis*.<sup>10</sup> Asimismo, el uso sintético del isoeugenol se evidencia en la obtención de la vainillina, utilizando diacetato de yodobenceno [PhI(OAc)<sub>2</sub>], como agente oxidante catalítico, soportado sobre zeolita (NaY) en presencia de radiación de microondas (MW) durante 5 min con rendimientos hasta del 53 %<sup>11</sup> (Esquema 2).

**Esquema 2.** Obtención de vainillina vía oxidación catalítica.



La prominente bioactividad del isoeugenol y su relación estructural con moléculas bioactivas, estimuló el estudio de este compuesto y sus análogos inmediatos. Por tanto es requerido en algunos trabajos científicos como precursor hacia moléculas bioactivas, como el dehidrodiisoeugenol (**3**) (Figura 2), la dehidrozingerona (**6**), producto natural fenólico con propiedades antitumorales y antioxidantes,<sup>12</sup> y el  $\alpha$ -diisoeugenol (**7**) (Figura 3), molécula

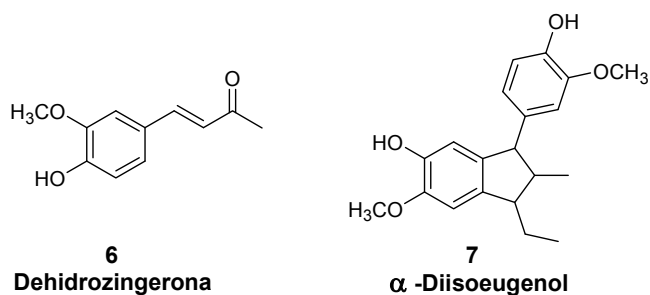
<sup>10</sup> ZHAO, L.; SUN, Z.; ZHENG, P. and HE, J. "Biotransformation of isoeugenol to vanillin by *Bacillus fusiformis* CGMCC1347 with the addition of resin HD-8". *Process Biochem.* **2006**, 41, 1673-1676.

<sup>11</sup> MARQUEZ, H.; BARBOSA, D P.; FRICKS, A.; ARANDA, D.; VALDÉS, R. and ANTUNES, O. A. C. "Production of Piperonal, Vanillin, and p-Anisaldehyde via Solventless Supported Iodobenzene Diacetate Oxidation of Isosafrol, Isoeugenol, and Anethole Under Microwave Irradiation". *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 941-943.

<sup>12</sup> TATSUZAKI, J.; TATSUZAKI, J.; BASTOW, F.; NAKAGAWA-GOTO, K.; NAKAMURA, S.; ITOKAWA, H. and LEE, K. "Dehydrozingerone, Chalcone, and Isoeugenol Analogues as in Vitro Anticancer Agents". *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1445-1449.

estudiada como inhibidor selectivo de ciclooxygenasas (COX-2), enzimas responsables de la biosíntesis de prostaglandinas inflamatorias.<sup>13</sup>

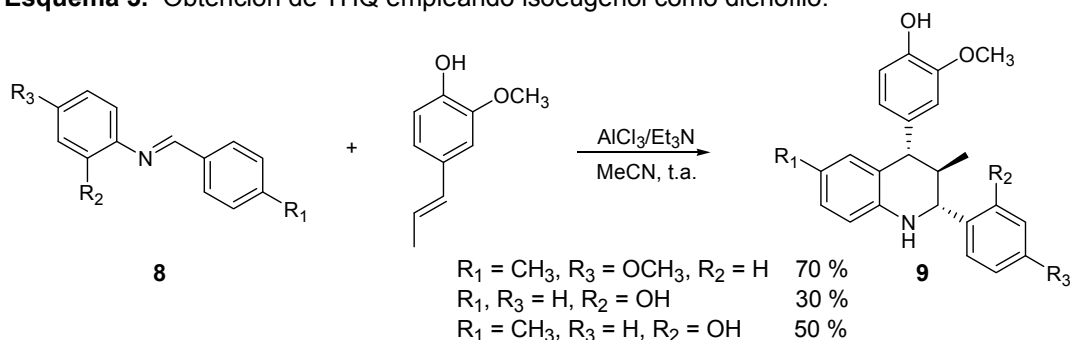
**Figura 3.** Análogos estructurales del isoeugenol.



### 1.1.3. Precursor en la reacción de Diels Alder

Las características estructurales de los compuestos fenólicos, los hacen atractivos en reacciones orgánicas de uso frecuente. Debido a esto, el isoeugenol logra ser una molécula importante en la reacción de Diels-Alder. Su cadena propenilica le adjudica características funcionales que lo disponen como un dienófilo llamativo, puesto que consigue llevar a cabo la cicloadición con el respectivo dieno electro-deficiente. Fadel y colaboradores mostraron que el isoeugenol puede ser utilizado como dienófilo para la obtención de algunas THQ (**9**), recurriendo a reactantes previamente obtenidos, como las aldiminas (**8**), en presencia de  $\text{AlCl}_3$  y trietilamina<sup>14</sup> (Esquema 3).

**Esquema 3.** Obtención de THQ empleando isoeugenol como dienófilo.

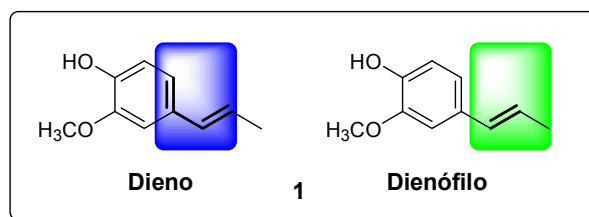


<sup>13</sup> MURAKAMIA, Y.; SHOJI, M.; HIRATA, A.; TANAKA, S.; YOKOE, I. and FUJISAWA, S. "Dehydrodiisoeugenol, an isoeugenol dimer, inhibits lipopolysaccharide-stimulated nuclear factor kappa  $\beta$  activation and cyclooxygenase-2 expression in macrophages". *Arch. of Biochem. and Biophys.* **2005**, 434, 326-332.

<sup>14</sup> FADEL, F.; LAFQUIH, S.; SOUFIAOUI, M. and MAZZAH, A. "Synthèse de nouveaux dérivés tétrahydroquinoléines et quinoléines via la réaction d'aza-Diels-Alder suivie d'aromatisation". *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5905-5908.

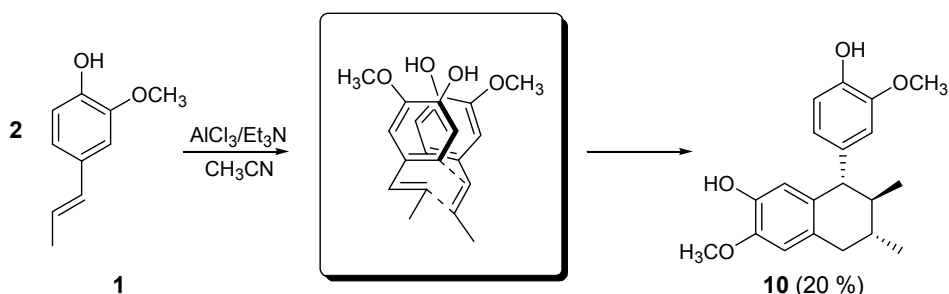
Además de los requisitos como alqueno (dienófilo) que cumple la unidad alquénica presente en el anillo fenólico del isoeugenol, su conjugación de electrones  $\pi$  del anillo y dicho fragmento le aportan cualidades para actuar también como dieno en la metodología DA (Figura 4).

**Figura 4.** Características de dieno y dienófilo de la molécula de isoeugenol.



Asimismo, los grupos sustituyentes presentes en la estructura, - el metoxi y el hidroxilo con efectos mesoméricos e inductivos, cumplen los requerimientos necesarios como promotores, para que la reacción se lleve a cabo. Fue establecido que bajo las condiciones de la metodología DA (ácidos Lewis y disolvente polar aprótico) esta molécula puede presentar dimerizaciones por medio de una auto-cicloaddición, actuando como dieno y dienófilo para la obtención del respectivo carbociclo, - la tetralina (**10**) (Esquema 4).<sup>14</sup>

**Esquema 4.** Dimerización del isoeugenol por auto-cicloaddición.



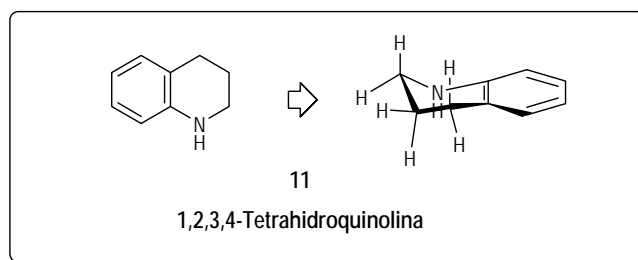
De este modo se evidencia la viabilidad de aprovechar la presencia de la molécula de isoeugenol (**1**) en las plantas, como potencial precursor natural en la síntesis de THQ, compuestos presentes en la naturaleza y que han presentado un amplio espectro de actividad biológica.

## 1.2. LAS 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS (THQ)

Las THQ son un subgrupo extenso de heterociclos nitrogenados que hacen parte del grupo de los alcaloides, productos del metabolismo secundario de

las plantas, microorganismos y otros animales. La estructura general de la THQ (**11**) comprende un anillo bencénico fusionado con un heterociclo de seis eslabones, que a su vez, muestra en su topología un heteroátomo de nitrógeno (Figura 5). Esta molécula posee tres átomos de carbono, C-2, C-3 y C-4 con hibridación  $sp^3$ , particularidad que le permite caracterizar y diferenciar espacialmente cada uno de sus grupos sustituyentes en dichos carbonos.

**Figura 5.** Estructura del anillo tetrahydroquinolínico.



### 1.2.1. Presencia de las tetrahydroquinolinas en la naturaleza

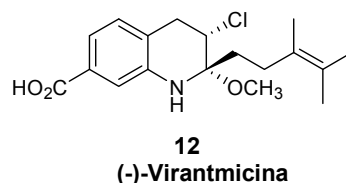
En 1981 Omura y Nakagawa<sup>15</sup> aislaron del caldo de cultivo de bacterias *Streptomyces nitrosporeus* un antibiótico activo contra ADN y ARN virus, conocido como virantmicina (**12**), el cual a su vez, fue caracterizado por medios espectroscópicos y por derivatización mostrando una fuerte relación estructural con el núcleo heterocíclico de la THQ (Figura 6). Continuando con el estudio de este antibiótico, se llevó a cabo la obtención por medios sintéticos y elucidación total de su estructura en 1996 por Morimoto y Shirahama,<sup>16</sup> estableciendo la estereoquímica total del producto sintético como requerimiento específico de su eficaz actividad antiviral. Estudios sintéticos recientes de la mezcla racémica ( $\pm$ )- virantmicina realizado por Bräse y colaboradores<sup>17</sup> a través del respectivo análisis retro-sintético desarrollado por el profesor Corey, concluyó con la construcción de un noble precursor de este potente antibiótico natural con un rendimiento global del 49 %.

<sup>15</sup> OMURA, S. and NAKAGAWA, A. "Structure Of Virantmycin, A Novel Antiviral Antibiotic". *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2199-2202.

<sup>16</sup> MORIMOTO, Y. and SHIRAHAMA, H. "Synthetic Studies on Virantmycin. 2. Total Synthesis of Unnatural (+)-Virantmycin and Determination of Its Absolute Stereochemistry". *Tetrahedron.* **1996**, 52, 10631-10652.

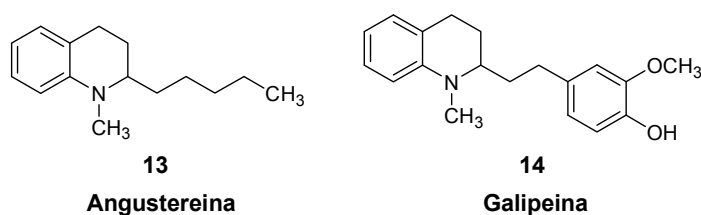
<sup>17</sup> KECK, D.; VANDERHEIDEN, S. and BRÄSE, S. "A Formal Total Synthesis of Virantmycin: A Modular Approach towards Tetrahydroquinoline Natural Products". *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4916-4923.

**Figura 6.** Estructura de la (-)-virantmicina.



Actualmente, en las plantas se han encontrado algunas moléculas que presentan el núcleo tetrahydroquinolínico en su estructura. Este tipo de alcaloides fueron extraídos de la corteza de la *Galipea officinalis*, caracterizados por métodos espectroscópicos y ahora se conocen como dos nuevos derivados tetrahydroquinolínicos, la angustereina (**13**) y galipeina (**14**) (Figura 7). Los extractos generados por esta corteza poseen propiedades biológicas que les permite actuar contra afecciones de parálisis y efectos ante el sistema nervioso periférico.<sup>18</sup>

**Figura 7.** Nuevas tetrahydroquinolinas de la *Galipea officinalis*.

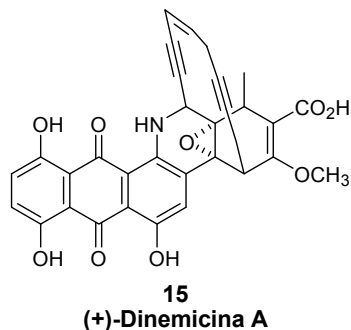


En la década de los 60's se descubrió un nuevo tipo de toxinas producidas por el metabolismo secundario de un microorganismo, el *Micromonospora chersina*. Este tipo de sustancias se conocen en la actualidad como potentes antibióticos eno-diínicos gracias a la presencia de un grupo eno-diíno en su esqueleto carbonado. Dentro de este grupo se encuentra la dinemicina A (**15**) (Figura 8), molécula que posee en su estructura el corazón tetrahydroquinolínico. Años más tarde a su descubrimiento, diseñaron y emplearon una metodología para su obtención por medio sintético a través de una ruta de siete pasos.<sup>19</sup>

<sup>18</sup> JACQUEMOND-COLLET, I.; HANNEDOUCHE, S.; FABRE, N.; FOURASTEÂ, I. and MOULIS C. "Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*". *Phytochemistry*. **1999**, 51, 1167-1169.

<sup>19</sup> WENDER, P. A.; ZERCHER, C. K.; BECKHAM, S. and HAUBOLD, E. "A Photochemically Triggered DNA Cleaving Agent: Synthesis, Mechanistic and DNA Cleavage Studies on a New Analog of the Antitumor Antibiotic Dynemicin". *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6867-6869.

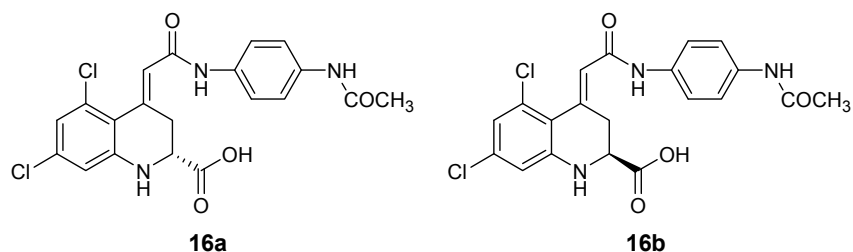
**Figura 8.** Estructura de la dinemicina.



### 1.2.2. Importancia biológica de las tetrahydroquinolinas

La acción farmacológica mostrada por las THQ extraídas de la naturaleza, llevó a la investigación y generación de una extensa librería de estas moléculas en función del posterior análisis y estudio de su posible actividad biológica. Algunos derivados tetrahydroquinolínicos actúan como antagonistas de la glicina *in vivo* e *in vitro*, asociado al receptor activado por N-metil-D-aspartato (NMDA). Los dos enantiómeros (**16a,b**) (Figura 9) son considerados promisorios y efectivos agentes neuroprotectores.<sup>20</sup>

**Figura 9.** Derivados tetrahydroquinolínicos como agentes neuroprotectores.

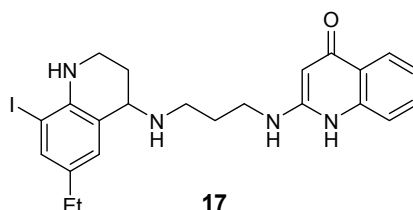


Debido al ineludible surgimiento de bacterias genéticamente resistentes, las cuales pueden llegar a atentar contra la salud humana, los científicos enfocan sus estudios hacia la obtención de nuevos antibióticos proponiendo a las THQ como posibles agentes antibacterianos. Un representante destacado de esta familia que actúa contra bacterias *Staphylococcus aureus*, resistentes a meticilina (antibiótico  $\beta$ -lactámico) (MRSA), es el híbrido entre la

<sup>20</sup> DI FABIO, R.; TRANQUILLINI, E.; ARBAN, R.; BERTANI, B.; ALVARO, G. *et al.* "Enantiomerically Pure Tetrahydroquinoline Derivatives as *in vivo* Potent Antagonists of the Glycine Binding Site Associated to the NMDA Receptor". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 21, 3863-3866.

THQ y la 2-quinolin-4-ona unido por medio de una cadena diamínica (**17**)<sup>21</sup> (Figura 10).

**Figura 10.** Derivado tetrahydroquinolínico con propiedad antibacteriana.



Es indiscutible que las THQ se exhiben con diversidad de propiedades bioactivas dentro de la química medicinal, actuando como agentes que presentan actividad antipsicótica -THQ (**18**)<sup>22</sup>, antiamebica -THQ (**19**)<sup>23</sup>, antihistamínica -THQ (**20**)<sup>24</sup> y además pueden desempeñar papeles como antagonistas selectivos del receptor estrogénico (**21**)<sup>25</sup> ligando que juega un papel importante tanto en la regulación del sistema reproductivo femenino como en el sistema cardiovascular, nervioso y a nivel óseo (Figura 11).

<sup>21</sup> JARVEST, R.; BERGE, J.; BERRY, V.; BOYD, H.; BROWN, M.; ELDER, J.; FORREST, A. FOSBERRY, A.; GENTRY, D.; HIBBS, M.; JAWORSKY, D.; O'HANLON, P.; POPE, A.; RITTENHOUSE, S.; SHEPPARD, R.; SLATER-RADOSTI, C. and WORBY, A. "Nanomolar Inhibitors of Staphylococcus aureus Methionyl tRNA Synthetase with Potent Antibacterial Activity against Gram-Positive Pathogens". *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1959-1962.

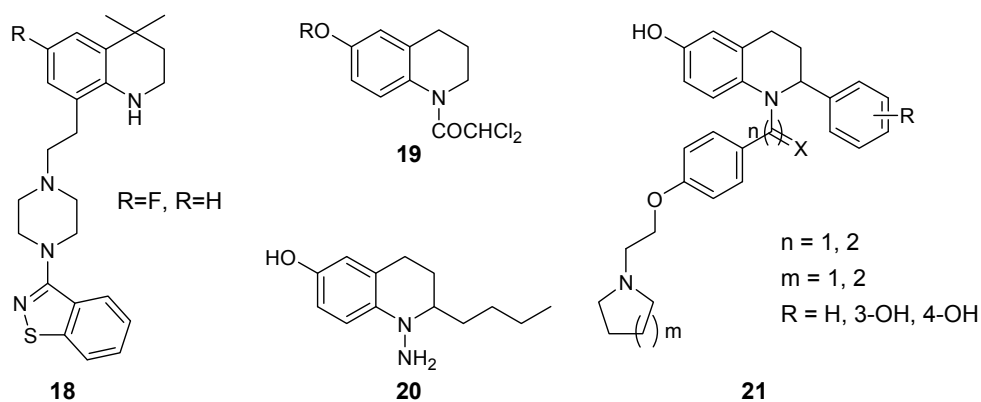
<sup>22</sup> SINGER, J. M.; BARR, B. M.; COUGHENOUR, L. L. and WALTERS, M. A. "8-Substituted 3,4-dihydroquinolinones as a novel scaffold for atypical antipsychotic activity". *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4560-4563.

<sup>23</sup> BAILEY, D. M.; MOUNT, E.; SIGGINS, J.; CARLSON, J.; YARINSKY, A. and SLIGHTER, A. "1-(Dichloroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol Esters. New Potent Antiamebic Agents" *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 599-601.

<sup>24</sup> PARIS, D.; COTTIN, M.; DEMONCHAUX, P. and JASSERAND, D. "Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Pharmacological Evaluation of Pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline Derivatives: Potent Histamine and Platelet Activating Factor Antagonism and 5-Lipoxygenase Inhibitory Properties. Potential Therapeutic Application in Asthma" *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 669-685.

<sup>25</sup> WALLACE, O. B.; LAUWERS, K. S.; JONES, S. A. and DODGE, J. A. "Tetrahydroquinoline-Based Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)". *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1907-1910.

**Figura 11.** Algunas 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas bioactivas.



### 1.2.2.1 Acción terapéutica de las THQ contra la enfermedad de Alzheimer.

Dentro de los papeles fármaco-biológicos que presentan las THQ (Figura 12) se destaca la acción terapéutica sobre enfermedades asociadas al sistema nervioso central (SNC), ejerciendo efectos favorables ante patologías de tipo demencial como en el caso de la enfermedad de Alzheimer (EA).<sup>26</sup>

El aumento de la expectativa de vida gracias a avances científicos y tecnológicos, ha permitido el avistamiento de enfermedades adjudicadas exclusivamente a la población anciana. Estas neuropatologías asociadas a la pérdida de funciones cognitivas como la EA, la cual se caracteriza como un proceso neurodegenerativo, ha logrado afectar aprox. al 5% de la población mundial mayor de 65 años.<sup>27</sup> En Colombia la prevalencia de enfermedades de tipo demencial, dentro de las cuales se encuentra la EA, afecta a 13.1 individuos de 1000 valorados, entre hombres y mujeres.<sup>28</sup> Con estos datos que evidencian la afección de la EA y las perspectivas hacia un aumento de la cantidad de individuos afectados, se han planteado algunas estrategias bioquímicas para el tratamiento de dicha patología.

Este desorden neurodegenerativo ha sido tratado mediante el estudio de la “hipótesis colinérgica”, uno de los mecanismos enzimáticos más aceptados, hacia el tratamiento de la EA, y asociado a la disminución de

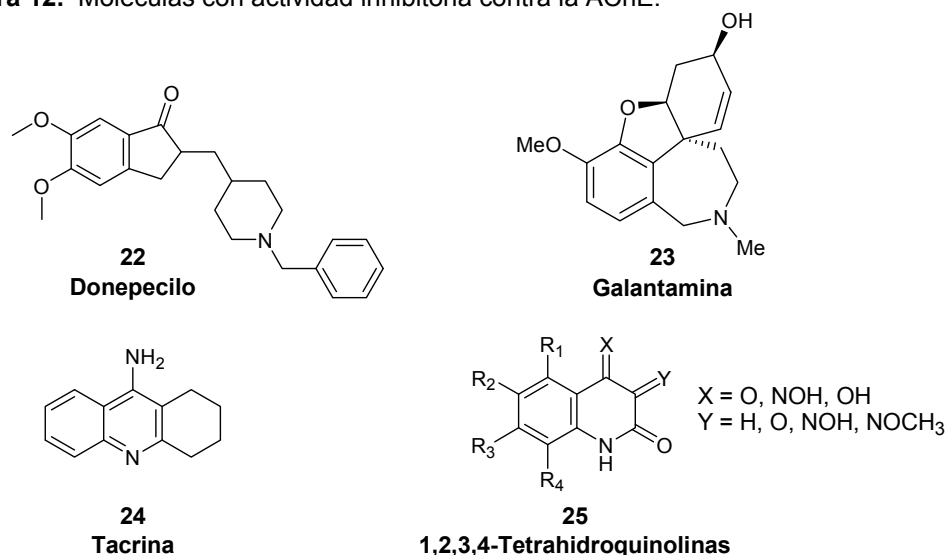
<sup>26</sup> (a) MIYAKAWA, M.; AMANO, S.; KAMEI, M.; HANADA, K.; FURUYA, K. and YAMAMOTO, N. “Tetrahydroquinoline compounds”. *United States Patent*: 6777427. **2004**. (b) VASUDEVAN, J.; JOHNSON, A.; HUANG, D. and CHANDRARATNA, R. “Compounds having activity as inhibitors of cytochrome P450RA1”. *United States Patent*: 6252090. **2001**.

<sup>27</sup> KLAFFKI, Hans-W.; STAUFENBIE, M.; KORNHUBER, J. and WILTFANG, J. “Therapeutic approaches to Alzheimer’s disease”. *Brain*. **2006**, 129, 2840-2855.

<sup>28</sup> PRADILLA G.; BORIS E.; VESGA A.; FIDIAS E. y grupo GENECO. “Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano”. *Pan. Am. J. Public. Health*. **2003**, 14(2), 104-111.

neurotransmision colinérgica.<sup>29</sup> El deterioro de la neurotransmision, según esta hipótesis, es debido a la degradación de la acetilcolina (ACh) por medio de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), impidiendo la entrega de la ACh al espacio sináptico para concluir su desempeño como neurotransmisor. Esta sinápsis colinérgica, la cual asegura la neurotransmision mediante la síntesis de ACh, catalizada por la enzima colinoacetilasa o colino-acetil-transferasa (CAT), ha sido estudiada mediante la inhibición de la AChE como un nuevo blanco farmacológico en el tratamiento de la EA. Por tanto, la inhibición de la enzima AChE impide la hidrólisis de la ACh y facilita los efectos del neurotransmisor tanto a nivel muscarínico como nicotínico; se han empleado algunas moléculas de carácter natural y sintético como la tacrina (**24**), donepecilo (**22**), rivastigmina, metrifonato y galantamina (**23**) entre otras, que presentan actividad inhibitoria contra la AChE (Figura 12).<sup>30</sup>

**Figura 12.** Moléculas con actividad inhibitoria contra la AChE.



Los compuestos **22** y **23** han sido empleados ampliamente en el tratamiento de la EA. Entre tanto, la actividad biológica mostrada por algunas THQ como **25** conlleva al estudio de este farmacóforo contra enfermedades de tipo demencial.

El rol químico y biológico de las THQ a nivel natural conduce al progreso permanente de sus transformaciones químicas. Por ello, la síntesis orgánica se despliega hacia el desarrollo de diversas metodologías para su

<sup>29</sup> GANDÍA, L.; ROJO, J.; GONZÁLEZ-RUBIO, M.; TAPIA, L.; DE PASCUAL, R. y HERNÁNDEZ-GUIJO, J. "Fronteras En La Enfermedad De Alzheimer-Cap. 7. Dianas Terapéuticas Colinérgicas En La Enfermedad De Alzheimer". *Universidad Autónoma de Madrid, Madrid*. **2002**, 119-140.

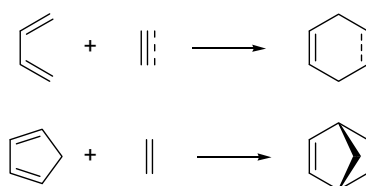
<sup>30</sup> GAUTHIER, S. "ALZHEIMER'S DISEASE: CURRENT AND FUTURE THERAPEUTIC PERSPECTIVES". *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* **2001**, 25, 73-89.

obtención<sup>31</sup> generando una amplia variedad de estructuras con importantes propiedades características, tanto químicas como biológicas. La metodología sintética empleada para la realización de este trabajo, corresponde a una cicloadición [4+2], la reacción de Diels-Alder (DA).

### 1.3. REACCIÓN DE DIELS-ALDER

El desarrollo de nuevas metodologías sintéticas han despertado las expectativas de los científicos, abriendo campo hacia novedosos e interesantes trabajos con enfoques precisos relacionados con sus fundamentos teóricos y experimentales. El profesor Otto Diels (1876-1952) y su alumno Kurt Alder<sup>32</sup> (1902-1958) se presentan ante la comunidad científica como creadores de una de las metodologías más utilizadas en síntesis orgánica. Esta herramienta sintética que ha sido empleada exhaustivamente para la obtención de un sinnúmero de compuestos con propiedades físico-químicas importantes, hizo merecer el premio Nobel a sus descubridores en 1950 y generado más de 17000 artículos desde su descubrimiento.<sup>33</sup> Esta ruta sintética, que recibe el nombre de reacción de Diels-Alder, ocurre por intermedio de dos precursores, un dieno y otro denominado dienófilo (el cual generalmente es un alqueno), los cuales poseen en su estructura cuatro y dos electrones  $\pi$  respectivamente y por tanto se considera dentro de las reacciones de cicloadición [4+2]. Los precursores se involucran en un rearrreglo electrónico que se lleva a cabo para crear, a partir de tres enlaces  $\pi$ , dos nuevos enlaces  $\sigma$ , ciclos de seis miembros que a su vez poseen en su estructura hasta 4 centros estereogénicos.

**Esquema 5.** Cicloaductos en Diels-Alder.



Las reacciones de cicloadición entre alquenos y dienos son de gran utilidad en la construcción de anillos de seis miembros (Esquema 5), gracias a las

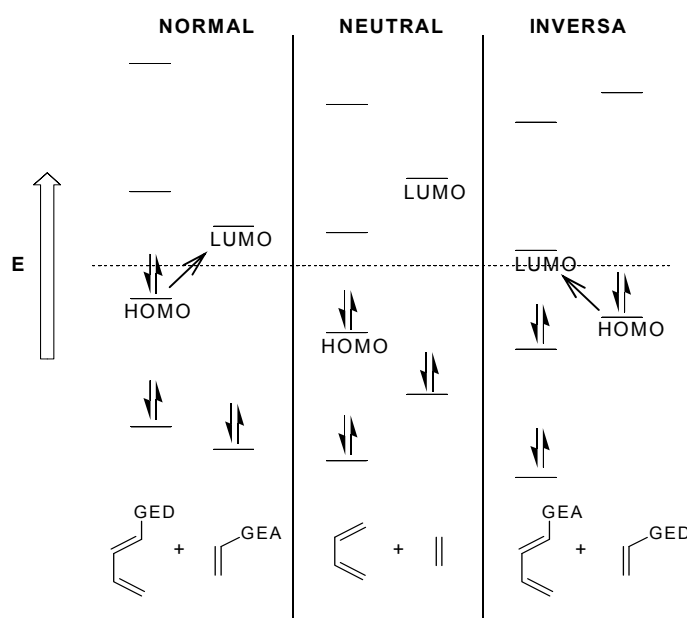
<sup>31</sup> KATRITZKY, A. R.; STANISLAW, R. and RACHWAL, B. "Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines" *Tetrahedron*. **1996**, 52, 15031-15070.

<sup>32</sup> NICOLAOU K. C.; SNYDER, S. A.; MONTAGNON, T. and VASSILIKOGIANNAKIS G. "The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668-1698.

<sup>33</sup> FRINGUELLI, F. and TATICHI, A. *The Diels-Alder Reaction Selected Practical Methods*, Ed. John Wiley and Sons, West Sussex, 2002, p. 3-5.

propiedades de simetría de los orbitales que favorecen la interacción entre el C-1 y el C-4 del dieno y el dienófilo, respectivamente. Usualmente la reacción ocurre por la fuerte interacción entre el orbital ocupado de más alta energía (HOMO) del dieno y el orbital desocupado de menor energía del dienófilo (LUMO),<sup>34</sup> recibiendo el nombre de reacción DA de demanda normal de electrones. Este aspecto deja ver el importante papel de los efectos electrónicos en dicha interacción, puesto que influyen en la reactividad de los precursores y por tanto en la velocidad de la reacción. Cuando dienófilos más reactivos con grupos electro-donadores (GED) reaccionan con dienos pobres en electrones debido a la presencia de grupos electro-atractores (GEA) en su estructura, ésta recibe el nombre de reacción de DA de demanda inversa de electrones (Figura 13).

**Figura 13.** Interacción HOMO-LUMO en la reacción DA.



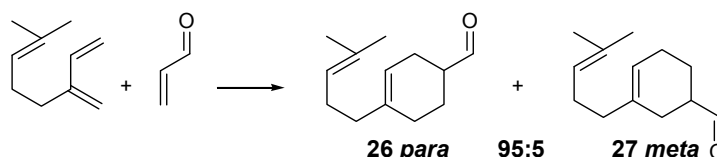
### 1.3.1. Regioquímica en la reacción de Diels-Alder

La reacción de DA se caracteriza por la creación de varios centros quirales, aspecto que se traduce en la obtención de diferentes subproductos al emplear esta ruta sintética y una necesidad de caracterizar su isomería. Esta metodología adquiere gran relevancia al mostrar regio- y estereoselectividad en el cicloadducto, presentando una situación especial en la regioselectividad cuando el dieno y el alqueno se encuentran asimétricamente sustituidos. Las

<sup>34</sup> CAREY, F. and SUNDBERG, R. *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, Fourth Edition, Kluwer Academic, 2001, New York, p. 331-332.

bondades que muestra esta reacción en cuanto a su regio-control, se afirman en estudios recientes donde el producto muestra una preferencia significativa por el isómero obtenido en posición *para*- (**26**) que por el isómero *meta*- (**27**), con una relación de hasta 95:5, respectivamente<sup>35</sup> (Esquema 6).

**Esquema 6.** Regioselectividad en DA.



El efecto regioquímico de dienos y dienófilos sustituidos puede ser entendido en términos de la teoría de orbitales de frontera, puesto que los reactantes son orientados en función de los carbonos que tengan mayor coeficiente orbital para así dar inicio al proceso de enlazamiento. Se ha logrado el cálculo teórico para la energía de los orbitales de frontera con el fin de generar expectativas en la predicción del cicloaducto, y así obtener el producto de interés de forma acertada por el acoplamiento entre los carbonos con mayor coeficiente orbital.<sup>36</sup>

### 1.3.2. Estereoquímica en la reacción de Diels-Alder

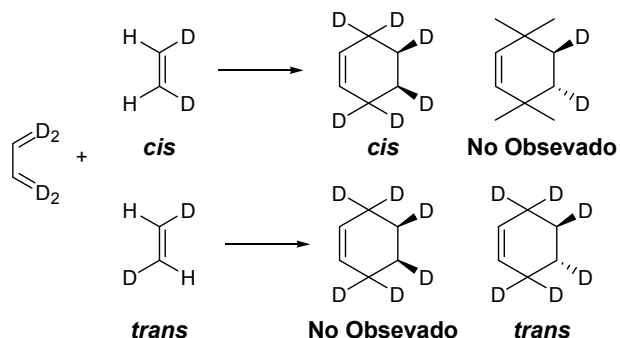
Conjuntamente con la regioselectividad que presenta esta cicloadición, la estereoselectividad del cicloaducto es un aspecto importante a considerar para llegar a entender el mecanismo por el cual transcurre la reacción. Dos aspectos se deben tener en cuenta en la configuración tanto del dieno como del dienófilo. Cuando este último presenta una conformación *cis* o *trans*, el producto generado mantiene esta configuración. Esta particularidad fue estudiada por Houk en 1976, empleando como reactivos el 1,1,4,4-tetradeuterio-1,3-butadieno y el *cis* o *trans*-1,2-dideuterioetileno<sup>37</sup> (Esquema 7).

<sup>35</sup> YIN, D.; LI, C.; LI, B.; TAO, L. and YIN, D. "High Regioselective Diels-Alder Reaction of Myrcene with Acrolein Catalyzed by Zinc-Containing Ionic Liquids". *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 137-142.

<sup>36</sup> HOUK, K. N. "Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes. Regioselectivity in Diels-Alder Reactions". *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092-4094.

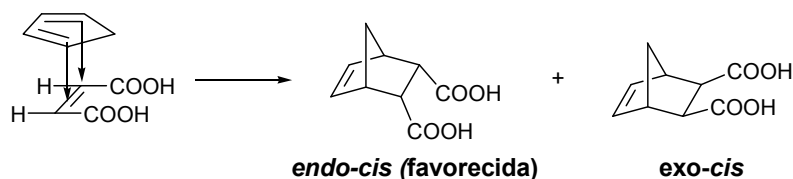
<sup>37</sup> HOUK, K. N.; LIN, Y. and BROWN, F. K. "Evidence for the Concerted Mechanism of the Diels-Alder Reaction of Butadiene with Ethylene". *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 554-556.

**Esquema 7.** Estereoespecificidad de la reacción de DA, demostración experimental.



Por otro lado, cuando un dieno cíclico está presente en la *cis*-adición, sobresale una competencia entre dos isómeros conocidos como *endo* y *exo* estableciendo clara preferencia por el producto de adición *endo*<sup>38</sup> (Esquema 8).

**Esquema 8.** Conformación *endo/exo* en la reacción de DA.



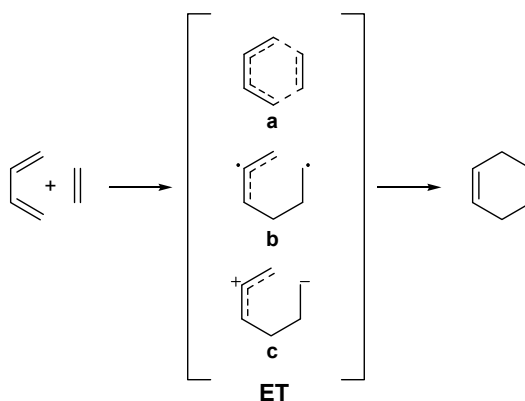
### 1.3.3. Mecanismo de la reacción de Diels-Alder

La reacción de DA es considerada como una reacción pericíclica, donde el rompimiento y la formación de los dos nuevos enlaces sencillos ocurre de forma concertada hacia un estado de transición cuasi-cíclico de seis miembros. Sin embargo, se han propuesto tres posibles mecanismos<sup>39</sup> caracterizados por su estado de transición (Esquema 9), el primero (**a**) y de mayor soporte científico, hace referencia al carácter concertado en la formación de los dos nuevos enlaces; los dos últimos presentando estados de transición tipo birradical (**b**) y zwitter-ión (**c**), muestran la adición de los precursores en dos etapas.

<sup>38</sup> ALDER, K. and STEIN, G. "Untersuchungen über den Verlauf der Diensynthese". *Angew. Chem.* **1937**, 50, 510-520.

<sup>39</sup> SAUER, J. "Diels-Alder Reactions: The Reaction Mechanism". *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 16-33.

**Esquema 9.** Estados de transición propuestos en el mecanismo de la reacción DA.



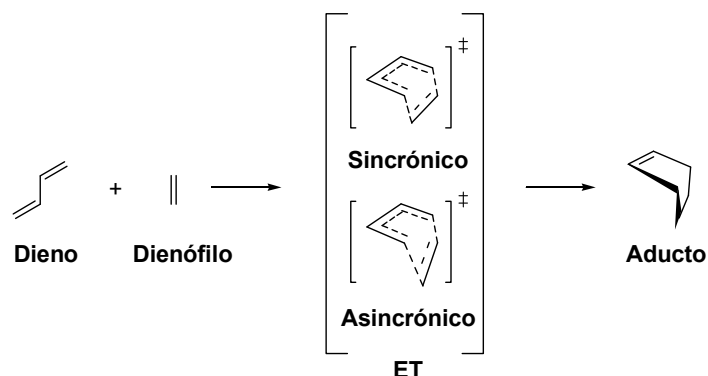
Debido a las características estereoquímicas de la reacción DA, el estado de transición (ET) hexacíclico (**a**) se presenta como el más coherente. A diferencia del mecanismo de dos pasos, el cual dirige hacia una reacción no estereoespecífica (debido a la rotación en torno al enlace sencillo del intermediario), la reacción tiene lugar estereo-específicamente.<sup>40</sup> Además de la evidencia experimental, estos mecanismos fueron estudiados por métodos teóricos: Becke3LYP DFT<sup>41</sup> y CASSCF (“*complete-active-space self-consistent field*”),<sup>42</sup> para el etileno y el butadieno, mostrando la existencia de dos estados dentro del mecanismo concertado, denominados sincrónico, en el cual la intensidad de formación en los dos nuevos enlaces es la misma y asincrónico, donde una de las interacciones entre los átomos enlazantes es mayor (Esquema 10).

<sup>40</sup> SAUER, J. and SUSTMANN, R. “Mechanistic Aspects of Diels-Alder Reactions: A Critical Survey”. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 779-807.

<sup>41</sup> GOLDSTEIN, E.; BENO, B. and HOUK, K. N. “Density Functional Theory Prediction of the Relative Energies and Isotope Effects for the Concerted and Stepwise Mechanisms of the Diels-Alder Reaction of Butadiene and Ethylene”. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6036-6043.

<sup>42</sup> KARADAKOV, P. B.; COOPER, D. L. and GERRATT, J. “Modern Valence-Bond Description of Chemical Reaction Mechanisms: Diels-Alder Reaction”. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3975-3981.

**Esquema 10.** Posibles vías para la reacción de DA concertada.



#### 1.3.4. Efecto del disolvente en la reacción de Diels-Alder

Los químicos han tratado de dar explicación al efecto del disolvente como medio de reacción, determinando la influencia en algunos parámetros de reacción como la velocidad y la selectividad. Las mejores explicaciones apuntan hacia interacciones de tipo intermolecular y atracciones no covalentes para efectos del producto deseado. Las fuerzas que rigen el comportamiento entre el soluto y disolvente en una reacción, tienen que ver, principalmente, con la presencia de grupos polares, apolares y polarizables en la molécula. Estas atracciones pueden ser de tipo intermolecular, ión-dipolo (moléculas eléctricamente neutras con regiones asimétricamente cargadas), fuerzas dipolo-dipolo (fuerzas direccionales que dependen de interacciones electrostáticas), dipolo-dipolo inducido (moléculas con momentos dipolares permanentes que inducen polos en su vecindad química), dipolo instantáneo-dipolo inducido (fuerzas generadas por el movimiento molecular), puente de hidrógeno (interacciones entre hidrógenos unidos a un átomo electronegativo con pares de electrones libres de dicho átomo), interacción de donador de pares de electrones (DPE)/aceptor de pares de electrones (APE) e interacciones solvofóbicas entre hidrocarburos y las moléculas de agua.<sup>43</sup>

Algunos registros bibliográficos muestran que la reacción de cicloadición [4+2] de DA es una reacción que no es afectada de forma relevante por las características del disolvente, como la reacción específica del ciclopentadieno (CP) hacia su dimerización (Tabla 2).<sup>44</sup>

<sup>43</sup> REICHARDT, Christian. "Solvents and solvent effects in organic chemistry". 3<sup>th</sup> ed., WILEY-VCH. Weinheim. **2003**, 10-30.

<sup>44</sup> REICHARDT, Christian. "Solvents and solvent effects in organic chemistry". 3<sup>th</sup> ed., WILEY-VCH. Weinheim. **2003**, 155. Tomado de: E. A. Moelwyn-Hughes; "Kinetics of reactions in solutions", 2<sup>nd</sup> ed., Oxford University Press, London, **1994**.

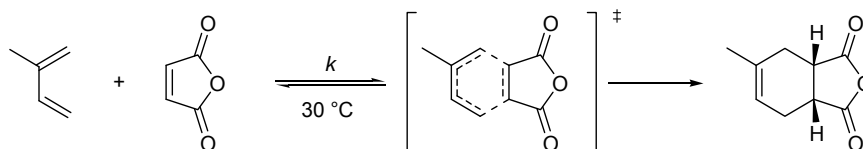
**Tabla 2.** Constantes de velocidad de segundo orden para la dimerización del ciclopentadieno en solución y fase gaseosa a 25 °C.

Medio	$E_a$ (kJ.mol <sup>-1</sup> )	$k_2$ , L.mol <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup>	$k_{2, rel}$
<b>Fase gaseosa</b>	69.9	$6.9 \cdot 10^{-7}$	1.2
<b>Etanol</b>	68.6	$19 \cdot 10^{-7}$	3.4
<b>Nitrobenceno</b>	63.2	$13 \cdot 10^{-7}$	2.3
<b>Aceite parafínico</b>	72.8	$9.8 \cdot 10^{-7}$	1.8
<b>Disulfuro de carbono</b>	70.7	$9.3 \cdot 10^{-7}$	1.7
<b>Tetraclorometano</b>	71.5	$7.9 \cdot 10^{-7}$	1.4
<b>Benceno</b>	68.6	$6.6 \cdot 10^{-7}$	1.2

Uno de los aspectos notables en la cicloadición de DA está relacionado con la presencia de GED y GEA en los componentes de la reacción, lo cual influye directamente en la velocidad de cicloadición, disminuyendo la barrera energética entre el LUMO del dieno y el HOMO del dienófilo (reacción de demanda inversa). Consecuente con esta característica, se evidencia la presencia de heteroátomos dentro de la molécula, los cuales logran interactuar con los disolventes, amplificando el efecto de disminución de la energía de activación de la reacción. Este carácter sinérgico del disolvente sobre el sistema dieno-dienófilo puede ser cuantificado por medio de un parámetro conocido como el número aceptor (NA). Éste describe la facilidad que posee el disolvente empleado en la reacción para actuar como una especie química capaz de aceptar un par electrónico (ácido de Lewis) por medio de interacciones fuertes.<sup>45</sup>

El aumento de la constante de velocidad bimolecular varía levemente con un cambio de disolvente dentro de la metodología DA. Cuando la polaridad del disolvente es incrementada, el valor de  $k$  puede variar de un factor de 3 a 20 como en el caso de la cicloadición entre el isopreno y el ácido maléico que va de 1 a 13, con  $O(i-C_3H_7)_2$  y  $o$ -diclorobenceno, respectivamente.<sup>44</sup>

**Esquema 11.** Cicloadición entre el isopreno y anhídrido maléico, efecto del disolvente.

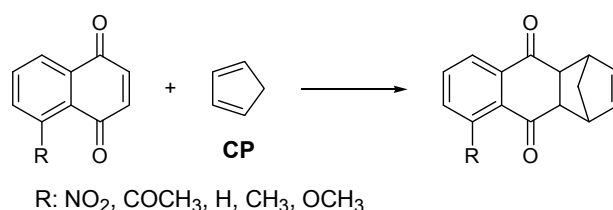


<sup>45</sup> SIJBREN, Otto. "CATALYSIS OF DIELS-ALDER REACTIONS IN WATER". University of Groningen. 1998, 8-11. Tomado de: VON BLANKENBURG, B.; FIEDLER, H.; HAMPEL, M.; HAUTHAL, H. G.; JUST, G.; KAHLERT, K.; KORN, J.; MÜLLER, K.-H.; PRITZKOW, W.; REINHOLD, Y.; RÖLLIG, M.; SAUER, E.; SCHNURPFEL, D.; ZIMMERMANN, G. *J. Prakt. Chem.* **1974**, 316, 804.

Algunos autores proponen clasificar la reacción de DA en función del tipo de interacción entre el disolvente y el soluto. Reacciones de tipo **A** son aquellas con las cuales se aumentan el carácter de ácido de Lewis del disolvente; tipo **B** son reacciones en las que existen efectos de electro-donador de parte del disolvente a través de interacciones suaves y las del tipo **C** muestran pocos efectos entre el disolvente y el soluto, como en el caso de la dimerización del ciclopentadieno.<sup>46</sup> Reacciones, en las cuales la constante de velocidad es aumentada, sugieren la presencia de un estado de transición polar, que favorece las fuerzas de atracción intermolecular con el disolvente por medio de la formación de un complejo EPD/EPA, o formaciones de enlaces de hidrógeno. La importancia de la interacción disolvente-estado de transición, conlleva estudios teóricos para entender la influencia del disolvente dentro del complejo activado formado para la reacción de hetero DA.<sup>47</sup>

La predicción de la influencia del disolvente en la reacción de DA comprende el avance hacia el uso de medios de reacción que establezcan condiciones favorables tanto de salud pública como para el medio ambiente. Se aplican los principios de la química verde por medio del empleo de disolventes inocuos. La posible formación de atracciones tipo puente de hidrógeno muestra la importancia de un disolvente como el agua, la cual no presenta riesgos de salud ni ambientales, dentro de la reacción de DA. El empleo del agua ha sido estudiado en reacciones de cicloadición [4+2] entre naftoquinonas sustituidas y el ciclopentadieno (CP) (Esquema 12), con notable aumento en la velocidad de reacción en agua, 1,1,1-trifluoroetanol (TFE) y hexafluoropropanol (HFP) (Tabla 3).<sup>48</sup>

**Esquema 12.** Síntesis de derivados de la naftoquinona a 25 °C en diferentes disolventes.



<sup>46</sup> DESIMONI, G.; FAITA, G.; RIGHETTI, P. P. and TOMA, L. "Solvent effect as the result of frontier molecular orbital interaction. V. Diels-Alder with heterodienophiles: an unified approach to the solvent effect of the Diels-Alder reactions". *Tetrahedron*. **1990**, 46, 7951-7970.

<sup>47</sup> McCARRICK, M. A.; WU, Y. and HOUK, K. N. "Hetero-Diels-Alder Reaction Transition Structures: Reactivity, Stereoselectivity, Catalysis, Solvent Effects, and the exo-Lone-Pair Effect". *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3330-3343.

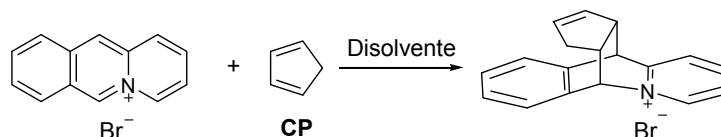
<sup>48</sup> ENGBERTS, Jan B.F.N. "Diels-Alder reactions in water: Enforced hydrophobic interaction and hydrogen bonding". *Pure & Appl. Chem.* **1995**, 67, 823-828.

**Tabla 3.** Constantes de velocidad en la cicloadición entre la nitro-naftoquinona y el CP.

Disolvente (25 °C)	hexano	MeCN	EtOH	propanol	TFE	HFP	Agua
$R=NO_2(10^3 \cdot mol^{-1} s^{-1})$	21.2	92.2	158	228	3520	13100	25000

La presencia de grupos donadores de enlace de hidrógeno en los reactantes puede imprimir un notable aumento en la velocidad de la reacción por el efecto del disolvente. Por ejemplo, en la cicloadición entre el bromuro de acridinico con el CP (Esquema 13), donde se observa un leve aumento en la constante de segundo orden (Tabla 4). Sin embargo, cuando se emplean otro tipo de dienófilos como el acrilonitrilo o la metilvinilcetona, los cuales poseen grupos aceptores de enlaces de hidrógeno, se logra un aumento en la velocidad de reacción.

**Esquema 13.** Cicloadición entre el bromuro de acridinico y el CP a 25 °C en diferentes disolventes.



**Tabla 4.** Constantes de velocidad en la cicloadición del el bromuro de acridinico y el CP a 25 °C.

Disolvente	$E_a$ (kJ.mol <sup>-1</sup> )	$10^3 \cdot k_2$ (dm <sup>3</sup> .mol <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )
<b>Cloroformo</b>	85.5	6.63
<b>Diclorometano</b>	86.4	4.56
<b>Acetona</b>	88.7	1.78
<b>Acetonitrilo</b>	88.0	2.39
<b>Etanol</b>	86.6	4.04
<b>2,2,2-Trifluoroetanol</b>	84.7	8.84
<b>Agua</b>	82.6	21.4

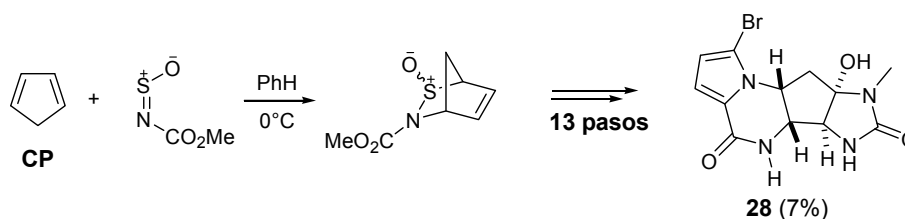
Otro aspecto a determinar mediante la variación del medio de reacción son la regio- y la estereoselectividad del cicloaducto. Como anteriormente fue mencionado, el comportamiento del disolvente como un ácido de Lewis, propone una interacción similar con los reactantes. Esta atracción puede ser convenientemente explicada por medio de la teoría de orbitales de frontera y la disposición del disolvente para influir en la conformación de la molécula hacia un estado de transición más estable.<sup>45</sup>

### 1.3.5. Reacción hetero Diels-Alder

La idealización de herramientas sintéticas que lleven a la construcción de heterociclos se encuentra dentro de los mayores retos a nivel científico, debido a que la gran parte de moléculas que cumplen funciones importantes a nivel natural son compuestos cíclicos, los cuales, en su mayoría, presentan un heteroátomo en su estructura molecular. Cuando un átomo diferente de carbono hace parte de uno de los precursores, ya sea el dieno o el dienófilo, la reacción se conoce como hetero Diels-Alder (HDA). El heteroátomo, generalmente, es nitrógeno, oxígeno o azufre. La habilidad de incorporar un heteroátomo en el ciclo es una de las ventajas de la reacción de DA en su versión intramolecular.

La máxima expresión de la reacción HDA, como en la mayoría de las metodologías, se da en la generación de un producto natural determinado de estructura compleja. La agelastatina A (**28**), un alcaloide antitumoral obtenido inicialmente como un metabolito secundario de una esponja marina, se obtuvo a través de una síntesis lineal de 14 pasos con un rendimiento global del 7 % iniciando con el CP; la etapa clave de esta síntesis es una reacción hetero DA intermolecular, que incluye N-sulfinil dienófilos como precursores<sup>49</sup> (Esquema 14).

**Esquema 14.** Obtención de la agelastatina A, utilizando como etapa clave la reacción hetero DA.



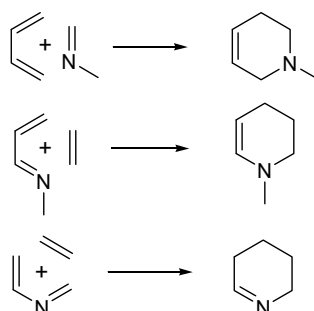
El alcance de esta metodología en cuanto a la obtención de heterociclos es ilimitado. Sin embargo, nuestro interés actual se basa específicamente en la construcción de ciclos que contengan dentro de su estructura carbonada el heteroátomo de nitrógeno y en especial las THQ.

<sup>49</sup> GLEN, D.; ANDERSON, T.; CHASE, C.; KOH, Y. and WEINREB, S. M. "Total Synthesis of the Antitumor Marine Sponge Alkaloid Agelastatin A". *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9574-9579.

### 1.3.5.1. Reacción aza Diels-Alder

La inclusión del heteroátomo de nitrógeno en el ciclo en las reacciones de HDA puede llevarse a cabo a través de tres variantes específicas, según el átomo de nitrógeno esté presente en el dieno o en el dienófilo (Esquema 15).<sup>50</sup>

Esquema 15. Variantes en la ciclación de aza DA.



Las iminas, los 1-aza-dienos y 2-aza-dienos son considerados como bloques importantes en la construcción de N-heterociclos ya que su versatilidad permite su uso en diversas herramientas sintéticas para la formación de ciclos con variedad de tamaño.<sup>51</sup> La creación del sistema imínico se puede conseguir directamente mediante la interacción de compuestos carbonílicos y aminas. Sin embargo, trabajos recientes muestran el empleo de alcoholes con la generación *in situ* del carbonilo para la obtención final de la imina.<sup>52</sup> Diversos sistemas nitrogenados han sido utilizados como azadienos en DA: aza-butadienos, oxazoles, tiazoles, piridinas, pirimidinas y triazinas, entre otros aza-heterociclos.<sup>53</sup>

El reconocido carácter electrofílico de los azadienos dirige el desarrollo investigativo hacia su uso en la reacción de HDA de demanda inversa de electrones. El aumento de su electrofilicidad se genera por intermedio de GEA en la estructura de la molécula objetivo. Una forma acertada de afectar la electrodeficiencia del sistema aza-diénico es haciendo coordinar catalizadores que afectarán esta característica. Fue así como Yates y Eaton, pioneros del uso de ácidos Lewis (AL) en la reacción DA, aceleraron la

<sup>50</sup> BUONORA, P.; OLSENB, J. and OH, T. "Recent developments in imino Diels-Alder reactions". *Tetrahedron*. **2001**, 57, 6099-6138.

<sup>51</sup> KOUZNETSOV, V. and PALMA, A. "LAS IMINAS, Sustratos Versátiles en la Construcción de Heterociclos Nitrogenados". Ediciones UIS, Bucaramanga, Colombia, 2000.

<sup>52</sup> BLACKBURN, L. and TAYLOR, R. J. "In Situ Oxidation-Imine Formation-Reduction Routes from Alcohols to Amines". *Org. Lett.* **2001**, 3, 1637-1639.

<sup>53</sup> BOGER, D. L. "Diels-Alder Reactions of Azadienes". *Tetrahedron* **1983**, 39, 2869-2939.

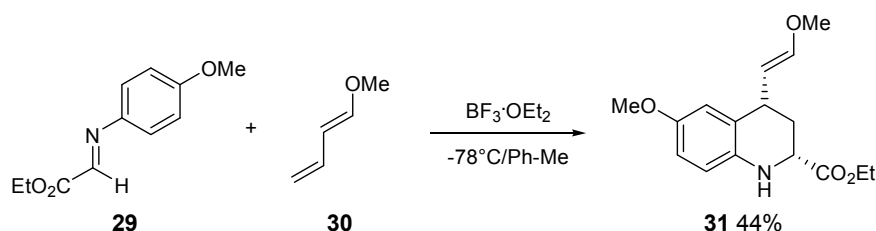
reacción del antraceno con anhídrido maléico obteniendo el respectivo cicloadducto.<sup>54</sup> Estos catalizadores establecen un efecto importante en la reacción, afectando la electrodeficiencia, rendimiento de la reacción y la estereoespecificidad hacia uno de los isómeros esperados.<sup>31</sup>

Compuestos aza-diénicos de importancia en la síntesis de quinolinas y tetrahydroquinolinas son las N-ariliminas, moléculas que se pueden obtener por medio de una condensación de aldehídos aromáticos y anilinas. Estos compuestos han sido utilizados con gran frecuencia en las cicloadiciones [4+2], intra- o intermolecular, catalizadas por diversos AL, hacia la construcción de los sistemas tetrahydroquinolínicos.<sup>50, 55, 56</sup>

La reacción imino DA (IDA) ha concebido una amplia variedad de trabajos científicos publicados debido a la disponibilidad de precursores y las condiciones suaves de reacción. Esta variante de la cicloadición catalizada por ácidos próticos o AL fue desarrollada por Povarov<sup>57</sup> con bases de Schiff (iminas), - dienos electro deficientes y dienófilos “ricos” en densidad electrónica. Se cree que el mecanismo de esta reacción ocurre mediante un intermediario iónico con una etapa final que corresponde a una sustitución electrofílica de un ión carbenio.<sup>58</sup>

Dentro de los AL empleados en la reacción de DA se encuentra el  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , el cual presenta características favorables en cuanto a costos de la reacción y promueve la cicloadición manteniendo un regio- y estereo-control en el producto final. La reacción entre la iminagloxilato (**29**) y el alqueno (**30**), en condiciones catalíticas, tolueno anhidro y a bajas temperaturas, proporciona como único producto de reacción la THQ (**31**) en un 44 % mostrando una regio- y estereoselectividad gracias el empleo del AL (Esquema 16).

**Esquema 16.** Reacción de IDA catalizada por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .



<sup>54</sup> YATES, P. and EATON, P. "Acceleration of the Diels-Alder reaction by aluminum chloride". *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436-4437.

<sup>55</sup> LASCHAT, S. "New Synthetic Pathways to Nitrogen Heterocycles". *Liebigs. Ann. Recuei.* **1997**, 1-11.

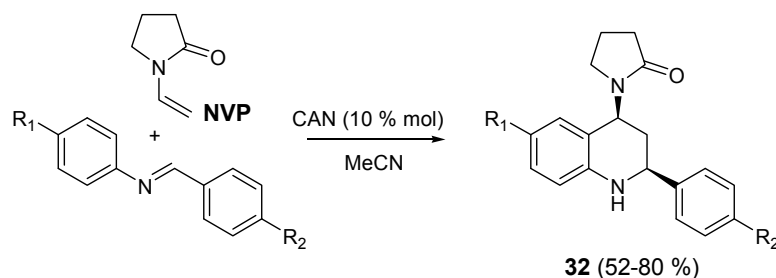
<sup>56</sup> MUHUHI, J. and SPALLER, M. R. "Expanding the Synthetic Method and Structural Diversity Potential for the Intramolecular Aza Diels-Alder Cyclization". *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5515-5526.

<sup>57</sup> POVAROV, L.S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 656-670.

<sup>58</sup> STEVENSON, P. J. and GRAHAM, I. "Unprecedented regio and stereocontrol in Povarov reaction of benzylidene-(3-nitrophenyl)amine". *ARKIVOC*, **2003**, 7, 139-144.

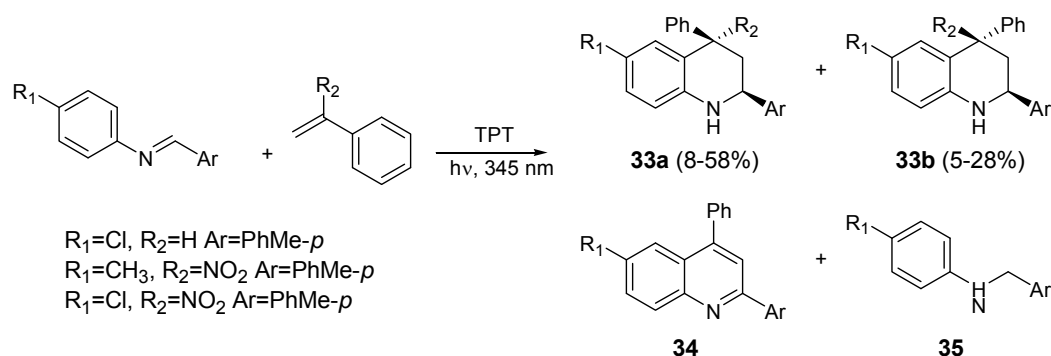
Un estudio reciente sobre la obtención de THQ vía reacción IDA (reacción de Povarov) muestra una estereoselectividad de las *cis*-2-aryl-tetrahydroquinolinas (**32**) mediante el uso de las N-arylaminas y la N-vinilpirrolidona (NVP). Su obtención es promovida por amonio nitrato de cerio (IV) (CAN) en cantidades catalíticas, empleando acetonitrilo y a temperatura ambiente. Los rendimientos obtenidos fueron mayores del 52% (Esquema 17).<sup>59</sup>

**Esquema 17.** Obtención de THQ mediada por CAN.



La reacción de Povarov puede realizarse también bajo las condiciones fotolíticas. Por ejemplo, la reacción de N-arylaminas y  $\alpha$ -metilestireno o estireno inducida por irradiación de longitud de onda de 345 nm con cantidades catalíticas de 2,4,6-trifenilpirilio tetrafluoroborato (TPT) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>60</sup> generan las THQ (**33a,b**) (Esquema 18). Los rendimientos no fueron superiores al 58% y adicionalmente, se determinó la presencia de otros subproductos como quinolinas (**34**) y aminas (**35**).

**Esquema 18.** Obtención fotoinducida de THQ vía reacción de Povarov.

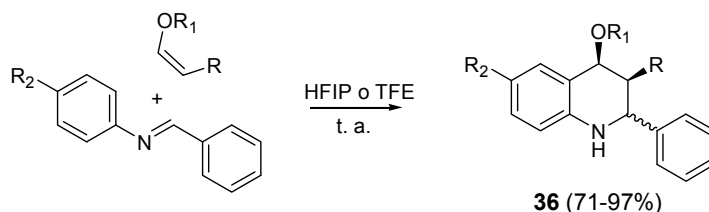


<sup>59</sup> HAN, B.; JIA, X.; JIN, X.; ZHOU, Y.; YANG, L.; LIU, Z. and YU, W. "A CAN-initiated aza-Diels–Alder reaction for a facile synthesis of 4-amido-N-yl tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3545-3547.

<sup>60</sup> ZHANG, W.; JIA, X.; YANG, L. and LIU, Z. "Photosensitized Diels–Alder reactions of N-arylimines: synthesis of tetrahydroquinoline derivatives". *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9433-9436.

Disolventes con alto poder ionizante como el hexafluoroisopropanol y el trifluoroetanol pueden promover la reacción de IDA utilizando éteres enólicos dando lugar a la formación de las THQ (**36**) con rendimientos hasta del 97%<sup>61</sup> (Esquema 19).

**Esquema 19.** Obtención de THQ mediadas por alcoholes fluorinados.



La reacción de Povarov se hace muy atractiva gracias a la gran variedad de precursores disponibles y también a que sus aplicaciones pueden ser dirigidas a reacciones multicomponentes mediante el uso de compuestos carbonílicos, aminas y dienófilos con alta densidad electrónica en su estructura. Hoy en día esta reacción representa una poderosa e interesante herramienta debido a la disponibilidad de precursores y posibilidad de disminuir costos y esfuerzos.

### 1.3.6. Reacción de Diels-Alder multicomponente.

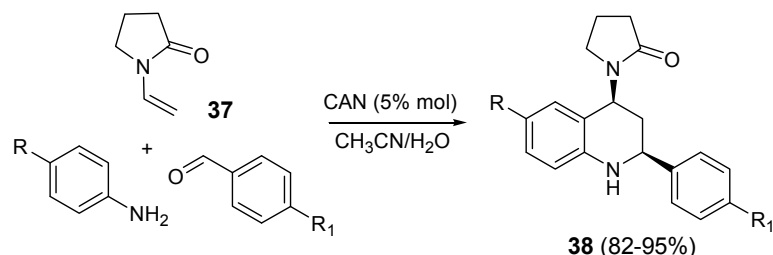
Las reacciones multicomponentes (RMC) constituyen una metodología de reducción de etapas en síntesis hacia la obtención de productos naturales o moléculas complejas similares a dichos productos. Una RMC es aquella en la cual más de tres compuestos reactantes iniciales se combinan para formar un producto en el que se encuentran la mayoría de los átomos de los precursores.<sup>62</sup> Esta versión de la IDA permite obtener las THQ sin la necesidad de aislar la imina necesaria para la condensación puesto que la formación se da *in situ* ante la posterior coordinación con el AL correspondiente, finalizando con la cicloadición. Este proceso también es denominado “one-pot”. Recientemente, la aplicabilidad de esta herramienta se comprobó mediante la reacción entre aminas y aldehídos sustituidos con la NVP (**37**) como alqueno. Esta reacción fue catalizada por CAN utilizando CH<sub>3</sub>CN acuoso y a temperatura ambiente obteniéndose las 4-(2'-

<sup>61</sup> SPANEDDA, M. V.; HOANG, V. D.; CROUSSE, B.; BONNET-DELPON, D. and BEGUE, J. “Aza-Diels–Alder reaction in fluorinated alcohols. A one-pot synthesis of tetrahydroquinolines”. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 217-219.

<sup>62</sup> DÖMLING, A. and UGI, I. “Multicomponent reaction with isocyanides”. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210.

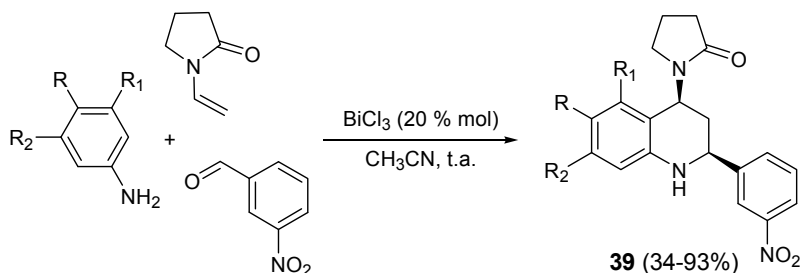
oxopirrolidinil-1')-2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas (**38**) con rendimientos entre el 82-95%<sup>63</sup> (Esquema 20).

**Esquema 20.** RMC promovida por CAN para la obtención de THQ.



Otra importante investigación hacia moléculas análogas a las THQ (**38**) fue realizada en el LQOBio, utilizando el mismo dienófilo activado (**37**), aldehídos y aminas aromáticas. En dicho trabajo se utilizó BiCl<sub>3</sub> como catalizador en CH<sub>3</sub>CN durante 14 horas a temperatura ambiente para la construcción de las respectivas THQ (**39**)<sup>64</sup> (Esquema 21).

**Esquema 21.** Reacción multicomponente promovida por BiCl<sub>3</sub> para la obtención de THQ.



Continuando con el desarrollo de reacción DA multicomponente, Dai y colaboradores estudiaron la participación del aminofenol (**40**) y sus derivados en la reacción IDA de tres componentes con benzaldehídos y el dihidropirano, asistida por microondas, obteniendo THQ (**41a,b**) altamente funcionalizadas. Esta conversión es catalizada por ácido trifluoroacético<sup>65</sup>

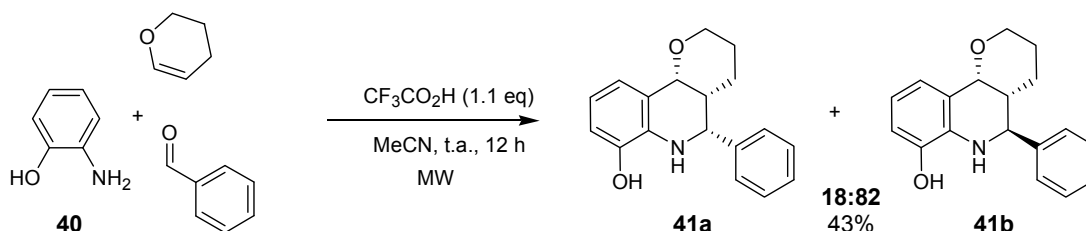
<sup>63</sup> SAVITHA, G. and PERUMAL, P. T. "An efficient one-pot synthesis of tetrahydroquinoline derivatives via an aza Diels–Alder reaction mediated by CAN in an aqueous medium and oxidation to heteroaryl quinolines". *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3589-3593.

<sup>64</sup> KOUZNETSOV, V. V.; ROMERO BOHÓRQUEZ, A. R.; ASTUDILLO SAAVEDRA, L. and FIERRO MEDINA, R. "An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines based on three component imino Diels–Alder reaction". *Molecular Diversity.* **2006**, 10, 29-37.

<sup>65</sup> XINGLONG, X.; WUA, J. and DAI, W. "Acid-mediated three-component aza–Diels–Alder reactions of 2-aminophenols under controlled microwave heating for synthesis of highly functionalized tetrahydroquinolines. Part 9: Chemistry of aminophenols". *Tetrahedron.* **2006**, 62, 11200–11206.

(Esquema 22). Los rendimientos no superaron el 60% y la selectividad de la reacción se inclinó hacia la obtención del isómero **41b**.

**Esquema 22.** Síntesis de THQ funcionalizadas asistida por MW.



Reacciones de carácter multicomponente, contribuye con parámetros ambientalmente favorables, consiguiendo evidenciar la necesidad de emplear esta, la versión multicomponente de la reacción IDA, en la obtención de moléculas de interés bioquímico, complementado con el uso de productos naturales en síntesis orgánica.

#### 1.4. REDUCCIÓN DE NITRO Y NITRILO-COMPUESTOS

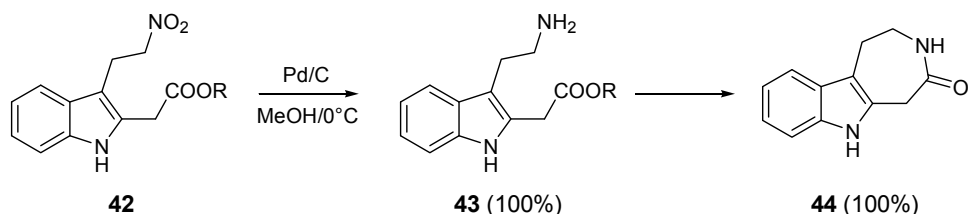
Los compuestos aminoderivados representan una extensa familia en química orgánica, cumpliendo las más exigentes funciones farmacológicas, agroquímicas y en materiales poliméricos. A su vez, son considerados bloques de construcción relevantes como intermedios en la obtención de una amplia variedad de moléculas análogas de productos naturales polifuncionalizados. Dentro de las metodologías más convenientes en la obtención de aminas primarias, prevalecen las reducciones por medio de hidrogenación de grupos nitrogenados en altos estados de oxidación.

La nitración y posterior reducción por hidrogenación de nitrocompuestos conduce de forma eficiente a la obtención del respectivo aminoderivado alifático o aromático. Esta reducción puede ocurrir mediante un sistema metal/ácido ( $\text{Fe}/\text{AcOH}$ ,  $\text{Fe}/\text{HCl}$ )<sup>66</sup> ó por medio de hidrogenaciones catalíticas, donde uno de los catalizadores más ampliamente usado para este tipo de reacciones es el paladio soportado sobre carbono ( $\text{Pd}/\text{C}$ ), en disolventes como metanol y etanol. Mahboodi y Bernauer demostraron que la reducción del nitroderivado (**42**) hacia la amina primaria (**43**) ocurre fácilmente en

<sup>66</sup> ONO, N. The Nitro Group in Organic Synthesis. Wiley VCH, Indiana. 2001. p. 170-175.

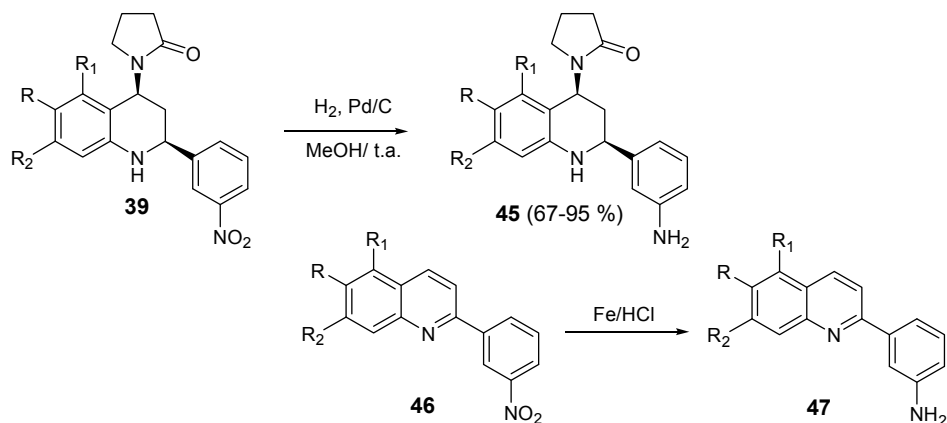
condiciones suaves con los rendimientos cuantitativos, como paso intermedio para la obtención de indolo-azepinonas (**44**) (Esquema 23).<sup>67</sup>

**Esquema 23.** Reducción de nitroderivados con Pd/C.



Algunos nitroderivados de las (tetrahidro)quinolinas han sido reducidos mediante un sistema Fe/HCl y en condiciones catalíticas bajo atmósfera de hidrógeno para la obtención de la respectiva amina primaria. Kouznetsov *et al.*, llevaron a cabo la hidrogenación de las 2-(3-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolinidil-1)-tetrahidroquinolinas (**39**), usando como catalizador Pd/C en presencia de hidrógeno molecular a temperatura ambiente y al mismo tiempo, por intermedio de un sistema metal/ácido, lograron la reducción del grupo nitro presente en la C-2 nitrofenilquinolina (**39**), obteniendo los respectivos aminoderivados (**40** y **41**) con altos rendimientos (>95%)<sup>64</sup> (Esquema 24).

**Esquema 24.** Reducción de 2-(3-nitrofenil)-(tetrahidro)quinolinas.

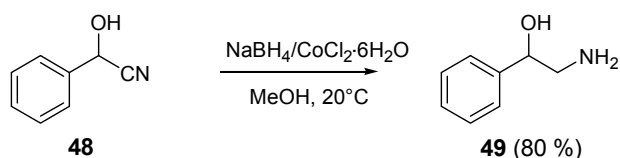


Otra opción bastante llamativa para la obtención de compuestos amínicos, debido a la posibilidad de aumentar la longitud de la cadena carbonada, es la hidrogenación de nitrilo-compuestos, moléculas que pueden alcanzar su

<sup>67</sup> MAHBOOBI, S. and BERNAUER, K. "Synthesis of Esters of 3-(2-Aminoethyl)-1H indole-2-acetic Acid and 3-(2-Aminoethyl)-1H-indole-2-malonic Acid (2-[3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-2-yl]propanedioic Acid)". *Helv. Chim. Acta.* **1988**, 71, 2034-2041.

estado reducido mediante reacciones catalíticas. Usualmente esta reacción de reducción es catalizada por níquel "Raney" en presencia de agentes donadores de hidrógeno como el monoformiato-hidracina ( $N_2H_4 \cdot HCOOH$ ).<sup>68</sup> Otro bien conocido agente reductor del grupo nitrilo y nitrocompuestos en presencia de sales de metales pesados, es el borohidruro de sodio, que puede reducir de forma eficiente el grupo CN del hidroxifenilacetoniitrilo (**48**) generando la respectiva amina primaria - el 2-amino-1-fenil-etanol (**49**) en sistemas salinos como el cloruro de cobalto (II) hexahidratado ( $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ ) con buenos rendimientos<sup>69</sup> (Esquema 25).

**Esquema 25.** Reducción del grupo nitrilo en compuestos aromáticos usando  $NaBH_4/CoCl_2 \cdot 6H_2O$ .



<sup>68</sup> GOWDA, S. and GOWDA, C. "Application of hidrazinium monoformate as new hydrogen donor with Raney nickel: a facile reduction on nitro and nitrile moieties". *Tetrahedron*. **2002**, 58, 2211-2213.

<sup>69</sup> SATOH, T. and SUZUKI, S. "Reduction of Organic Compounds with Sodium Borohydride-Transition Metal Salt Systems". *Tetrahedron Lett.* **1969**, 52, 4555-4558.

## 2. HIPÓTESIS

Posterior a un minucioso análisis de la literatura química y los trabajos previamente realizados en el LQOBio, se busca por medio de este trabajo exaltar las propiedades y características estructurales del isoeugenol (presencia de grupos electrodonadores y su cadena propenilica), las cuales proyectan a este compuesto como un potencial dienófilo en la reacción imino Diels-Alder de tres componentes, hacia la síntesis de nuevas 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, moléculas de interés en ensayos farmacológicos.

La revisión bibliográfica sobre la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas mediante la reacción IDA (Povarov), nos permite intuir que la obtención de estas moléculas a partir de aldehídos y anilinas con grupos electro-aceptores será muy favorable metodológicamente y también económicamente, gracias al empleo de reactivos comerciales de bajo costo o constituyentes de aceites esenciales.

Los registros referentes al empleo de disolventes polares en la reacción de DA y sistemas acuosos, comprometen parte de esta investigación en la variación de este parámetro, proponiendo un nuevo y más “verde” medio de reacción que promueve la cicloadición hacia la obtención de los respectivos cicloadductos según sus características físico-químicas.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GENERAL

Demostrar el potencial químico del isoeugenol (componente de aceite esencial de algunas especies vegetales) como alqueno en la reacción imino Diels-Alder de tres componentes hacia la obtención de nuevas 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, sistemas moleculares de importancia biológica.

#### 3.2. Objetivos específicos

**3.2.1.** Generar una nueva serie de 2-aril-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas por medio de la reacción imino Diels-Alder de tres componentes catalizada por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  empleando isoeugenol, anilinas y benzaldehídos comerciales.

**3.2.2.** Realizar la reducción del grupo funcional susceptible ( $\text{NO}_2$ ) dentro de la estructura tetrahidroquinolínica, con el fin de obtener los respectivos aminoderivados de algunas de las 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas generadas.

**3.2.3.** Estudiar el comportamiento de la cicloadición con el empleo de dos disolventes diferentes como medio de reacción en función de su rendimiento y el tiempo de reacción para algunas de las moléculas de la nueva serie.

**3.2.4.** Realizar la auto-cicloadición del isoeugenol catalizada por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y estudiar su estructura mediante los ensayos instrumentales especificados.

**3.2.5.** Preparar algunas moléculas de la nueva serie obtenida para llevar a cabo los bioensayos antifúngicos y de inhibición enzimática contra la acetilcolinesterasa bovina.

**3.2.6.** Caracterizar todos los compuestos obtenidos por medio de métodos instrumentales como infrarrojo (IR), cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) y resonancia magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ). Analizar la estructura de los diaestereoisómeros de las TQH obtenidas.

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 🔧 Materiales y reactivos

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

### 🔧 Monitoreo y purificación

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

### 🔧 Optimización de disolventes

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

### 🔧 Equipos empleados

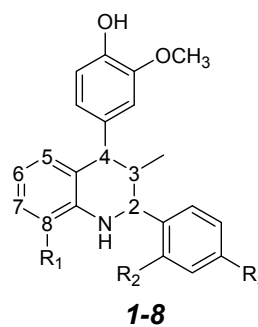
Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro FISHER-JOHNS; la elucidación de las estructuras moleculares se estableció mediante métodos instrumentales. Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en el equipo Perkin-Elmer Tensor 27 con transformada de Fourier; la toma de espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, se realizó en un espectrómetros BRUKER 400 y BRUKER 300, utilizando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) y dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-D<sub>6</sub>) como disolventes y como estándar interno se empleó tetrametilsilano (TMS). Los cromatogramas de gases y los espectros de masas fueron registrados en un cromatógrafo de gases HP 5890A Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (70 eV).

## 4.1 OBTENCIÓN DE LAS 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS 3-METIL-2,4-DIARIL SUSTITUIDAS 1-8

**Figura 14.** Productos de la reacción multicomponente entre los diferentes benzaldehídos y anilinas sustituidas y el isoeugenol catalizada con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .



Sistema Reactor



THQ	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
$\text{R}_1$	H	$\text{NO}_2$	$\text{NO}_2$	$\text{NO}_2$	$\text{NO}_2$	CN	CN	CN
$\text{R}_2$	H	H	H	$\text{NO}_2$	H	H	H	H
$\text{R}_3$	H	H	OH	H	$\text{NO}_2$	H	OH	$\text{NO}_2$

### 4.1.1. Metodología general

Previo a la adición de los reactantes, se realizó en el sistema de succión con un compresor de vacío estableciendo posteriormente las condiciones de atmósfera inerte mediante una purga de nitrógeno. Con un flujo continuo de  $\text{N}_2$  en el reactor, se adicionaron 0.30 g (3.22 mmol) de anilina con 0.31 g (2.92 mmol) de benzaldehído, los reactivos inicialmente fueron diluidos en 10.0 mL de MeCN anhidro y puestos en agitación vigorosa. Después de 20 min se vertieron 0.45 g (3.19 mmol, relación 1:1 molar con respecto a la amina) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Finalmente se efectuó, a través de un goteo continuo, la adición del precursor natural comercial, *cis/trans*-isoeugenol, (0.63 g, 3.86 mmol) en 10 mL de MeCN anhidro (la relación molar utilizada para la amina, el aldehído y el dienófilo fue: 1:1.1:1.2, respectivamente). El aumento de la temperatura (hasta  $60^\circ\text{C}$ ) y culminación de la reacción se llevó a cabo según el monitoreo mediante CCF.

#### 4.1.1.1. **4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1).**

A partir de 0.30 g (3.22 mmol) de anilina, 0.37 g (3.8 mmol) de benzaldehído y 0.63 g (3.86 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.45 g (3.17 mmol)

BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, en 30 mL de MeCN anhidro a 60°C con agitación en atmósfera inerte de N<sub>2</sub> y llevando a cabo la extracción con acetato de etilo a pH básico (9), con posterior purificación en CC, fueron obtenidos 0.71 g (2.06 mmol) de la THQ **1**; Sólido blanco; **P.f.** 173-175 °C; **Rto**, 68 %; **IR** (KBr): 3462 ( $\nu_{\text{NH}}$ ), 2962 ( $\nu_{\text{CH}}$ ) 1153 ( $\nu_{\text{C(OH)}}$ ) cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 0.56 (3H, d,  $J$  = 6.5 Hz, 3-CH<sub>3</sub>), 2.17 (1H, m, 3-H), 3.70 (1H, d,  $J$  = 10.9 Hz, 4-H), 3.80 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.06 (1H, br. s, NH), 4.14 (1H, d,  $J$  = 9.9 Hz, 2-H), 5.55 (1H, br. s, OH), 6.49 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz, 5-H), 6.54 (1H, d,  $J$  = 7.2 Hz, 7-H), 6.59 (1H, d,  $J$  = 7.3 Hz, 8-H), 6.97 (1H, 't',  $J$  = 7.2 Hz, 6-H), 6.67 (1H, d,  $J$  = 1.2 Hz, 2-H'<sub>Ar</sub>), 6.73 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 6-H'<sub>Ar</sub>), 6.86 (1H, d,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 5-H'<sub>Ar</sub>) 7.30 (1H, d,  $J$  = 7.1 Hz, 4-H<sub>Ar</sub>), 7.35 (1H, 't',  $J$  = 7.0 Hz, 3-H<sub>Ar</sub> y 5-H<sub>Ar</sub>), 7.42 (1H, d,  $J$  = 7.2 Hz, 2-H<sub>Ar</sub> y 6-H<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 158.4, 146.8, 145.0, 144.2, 142.8, 136.2, 130.0, 128.6, 127.2, 127.0, 125.6, 122.8, 117.6, 114.0, 113.4, 111.2, 64.0, 56.0, 52.2, 41.6, 16.6; **CG-EM** (EI) ( $t_{\text{R}}$  = 33.44 min),  $m/z$ : 345 (63, M<sup>+</sup>), 316 (25), 254 (29), 206 (100). Anal. calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO: C, 79.97; H, 6.71; N, 4.05. **P.M.** 345.43 g/mol.

#### 4.1.1.2. **8-Nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2).**

Partiendo de 0.40 g (2.89 mmol) de *o*-nitroanilina, 0.34 (3.19 mmol) g de benzaldehído y 0.57 g (3.47 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol al 98 %; empleando 0.41 g (2.89 mmol) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, en 30.0 mL de MeCN anhidro a 60°C con agitación en atmósfera inerte de N<sub>2</sub> y llevando a cabo la extracción con acetato de etilo a pH básico (9), se obtuvieron 1.13 g del crudo en el cual se identificaron dos compuestos, con posterior purificación en CC, se aislaron 1.02 g de la THQ **2**; Sólido rojo; **P.f.** 241-242 °C; **Rto**, 90 %; **IR** (KBr): 3448 ( $\nu_{\text{NH}}$ ), 2927 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1514 ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ), 1282 ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ), cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 0.62 (3H, d,  $J$  = 6.5 Hz, 3-CH<sub>3</sub>), 2.40 (1H, m, 3-H), 3.72 (1H, d,  $J$  = 11.5 Hz, 4-H), 3.85 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.32 (1H, d,  $J$  = 10.1 Hz, 2-H), 5.58 (1H, br. s, OH), 6.45 (1H, 't',  $J$  = 7.4 Hz, 6-H), 6.60 (1H, d,  $J$  = 1.9 Hz, 2-H'<sub>Ar</sub>), 6.72 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 1.9 Hz, 6-H'<sub>Ar</sub>), 6.78 (1H, br. d,  $J$  = 8.6 Hz, 5-H), 6.91 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz, 5-H'<sub>Ar</sub>), 7.33-7.43 (5H, m, todos H<sub>Ar</sub>), 7.27-7.45 (5H, m, todos-H<sub>Ar</sub>), 8.01 (1H, dd,  $J$  = 8.6, 1.0 Hz, 7-H), 8.47 (1H, s, NH); **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 147.0, 144.6, 143.0, 141.1, 136.1, 134.1, 130.9, 129.5, 128.9, 128.5, 127.6, 124.8, 122.6, 121.5, 114.7, 110.6, 110.7, 63.4, 56.0, 51.8, 39.1, 16.4; **CG-EM** (EI) ( $t_{\text{R}}$  = 68.04 min),  $m/z$ : 390 (30, M<sup>+</sup>), 251 (100), 105 (10), 77 (10); Anal. calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 70.75; H, 5.68; N, 7.17. **P.M.** 390.43 g/mol. El subproducto de reacción fue identificado por CG-EM ( $t_{\text{R}}$  = 30.62 min,  $m/z$ : 328) como un dímero del *cis/trans*-isoeugenol, no fue aislado debido a su bajo rendimiento (< 8 %).

#### 4.1.1.3. 8-Nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3).

Partiendo de 0.30 g (2.2 mmol) de *o*-nitroanilina, 0.29 g (2.4 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído y 0.43 g (2.64 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol al 98 %; empleando 0.31 g (2.2 mmol) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, en 30 mL de MeCN anhidro a 60°C con agitación en atmósfera inerte de N<sub>2</sub> y llevando a cabo la extracción con acetato de etilo a pH básico (9), con posterior purificación en CC, se obtuvieron 0.53 g de una mezcla de los correspondientes diastereoisómeros de la THQ **3** (identificados por CG-EM) de relación 100:7 *trans-trans*:*cis-trans*, respectivamente; Sólido naranja; **P.f.** 138-141 °C; **Rto**, 60 %; **IR** (KBr): 3526 (ν<sub>OH</sub>), 3364 (ν<sub>NH</sub>), 2967 (ν<sub>CH</sub>), 1511 (ν<sub>NO<sub>2</sub></sub>), 1612 (ν<sub>NO<sub>2</sub></sub>), cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>), δ (ppm): 0.49 (3H, d, *J* = 5.8 Hz, 3-CH<sub>3</sub>), 2.10-2.28 (1H, m, 3-H), 3.73 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, 4-H), 3.74 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.30 (1H, d, *J* = 9.8 Hz, 2-H), 6.49 (1H, 't', *J* = 7.8 Hz, 6-H), 6.77 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, 2-H<sub>Ar</sub> y 6-H<sub>Ar</sub>) 6.75-6.85 (4H, m, 1-H'<sub>Ar</sub>, 7-H, 3-H<sub>Ar</sub> y 5-H<sub>Ar</sub>), 7.29 (1H, br. d, *J* = 7.7 Hz, 6-H'<sub>Ar</sub>) 7.88 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 5-H), 8.29 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, NH); **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>), δ (ppm): 147.8, 146.4, 145.2, 142.7, 135.4, 132.8, 132.3, 132.0, 131.4, 130.3, 129.7, 128.7, 123.8, 120.2, 115.4, 114.6, 112.5, 111.1, 61.7, 55.6, 54.8, 50.0, 37.3, 16.0; **CG-EM** (EI) (t<sub>R</sub> = 27.18 min), m/z: M<sup>+</sup> (ND), 344 (20), 300 (100), 285 (70), 207 (15). Anal. calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 67.97; H, 5.46; N, 6.89. **P.M.** 406.43 g/mol. Los datos espectroscópicos, hacen referencia al isómero mayoritario, *trans-trans*-2,4-diaril-derivado (**3**).

#### 4.1.1.4. 8-Nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4).

Partiendo de 0.30 g (2.17 mmol) de *o*-nitroanilina, 0.36 g (2.38 mmol) de *o*-nitrobenzaldehído y 0.43 g (2.60 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol al 98%; empleando 0.31 (2.17 mmol) g BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, en 30 mL de MeCN anhidro a 60°C con agitación en atmósfera inerte de N<sub>2</sub> y llevando a cabo la extracción con acetato de etilo a pH básico (9), con posterior purificación por CC, fueron obtenidos 0.08 g del dímero (identificado por CCF) y 0.45 g de una mezcla inseparable por CC, correspondiente a los diastereoisómeros de la THQ **4**, *trans-trans* y *cis-trans* en relación 100:23, respectivamente; Sólido amarillo; **P.f.** 187-192 °C; **Rto**, 48 %; **IR** (dilución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, película delgada): 3363 (ν<sub>NH</sub>), 3525 (ν<sub>OH</sub>), 2966 (ν<sub>CH</sub>), 1254 (ν<sub>COC</sub>), 1612 (ν<sub>NO<sub>2</sub></sub>), 1520 (ν<sub>NO<sub>2</sub></sub>) cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 0.65 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 3-CH<sub>3</sub>), 2.22-2.34 (1H, m, 3-H), 3.77 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, 4-H), 3.85 (1H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.51, (1H, d, *J* = 9.7 Hz, 2-H), 5.64 (1H, br. s, OH), 6.51 (1H, 't', *J* = 7.7 Hz, 6-H), 6.61 (1H, br. s, 2-H'<sub>Ar</sub>), 6.66 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 6-H'<sub>Ar</sub>), 6.84 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 5-H'<sub>Ar</sub>), 6.88 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 6-H<sub>Ar</sub>), 7.49 (1H, 't', *J* = 7.6 Hz, 4-H<sub>Ar</sub>), 7.65 (1H,

't', 7.4 Hz, 5-H<sub>Ar</sub>), 7.65, (1H, d  $J$  = 7.7 Hz, 5-H), 7.82 (1H, d,  $J$  = 8.1, 7-H), 8.02 (1H, d,  $J$  = 8.5 Hz, 3-H<sub>Ar</sub>), 8.40, (1H, s, NH); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 150.5, 146.8, 144.6, 142.5, 136.3, 133.6, 133.3, 131.3, 129.0, 128.7, 124.9, 124.1, 122.1, 115.3, 114.5, 110.8, 56.0, 55.9, 51.3, 39.4, 16.0; **CG-EM** (ND). Anal. calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.44; H, 4.86; N, 9.65. **P.M.** 435.43 g/mol. Los datos espectrales, corresponden al isómero mayoritario.

#### 4.1.1.5. **8-Nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (5).**

Partiendo de 0.30 g (2.17 mmol) de *o*-nitroanilina, 0.36 g (2.38 mmol) de *o*-nitrobenzaldehído y 0.43 g (2.6 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol al 98%; empleando 0.31 g (2.17 mmol) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, en 30 mL de MeCN anhidro a 60°C con agitación en atmósfera inerte de N<sub>2</sub> y llevando a cabo la extracción con acetato de etilo a pH básico (9), con posterior purificación por CC, fueron obtenidos 0.08 g del dímero, aislado e identificado por RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, 0.72 g de una mezcla inseparable por CC de los diastereoisómeros, *trans-trans* y *cis-trans* en relación 100:24, respectivamente, correspondientes a la THQ **5**; Sólido amarillo; **P.f.** 201-204 °C; **Rto**, 80 %; **IR** (KBr): 3348 (ν<sub>NH</sub>), 3502 (ν<sub>OH</sub>), 2958 (ν<sub>CH</sub>), 1238 (ν<sub>COC</sub>), 1612 (ν<sub>NO<sub>2</sub></sub>), 1516 (ν<sub>NO<sub>2</sub></sub>) cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 0.64 (3H, d,  $J$  = 6.5 Hz, 3-CH<sub>3</sub>), 2.09-2.20 (1H, m, 3-H), 3.74 (1H, d,  $J$  = 11.4 Hz, 4-H), 3.85 (1H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.47, (1H, d,  $J$  = 10.1 Hz, 2-H), 5.64 (1H, br. s, OH), 6.52 (1H, 't',  $J$  = 7.7 Hz, 6-H), 6.60 (1H, d,  $J$  = 1.7 Hz, 2-H'<sub>Ar</sub>), 6.71 (1H, dd,  $J$  = 6.2, 1.8 Hz, 6-H'<sub>Ar</sub>), 6.83 (1H, d,  $J$  = 7.3 Hz, 5-H'<sub>Ar</sub>), 6.92 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz, 5-H), 7.64 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz, 2-H<sub>Ar</sub> y 6-H<sub>Ar</sub>), 8.0 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz, 7-H), 8.27, (2H, d,  $J$  = 8.7, 3-H<sub>Ar</sub> y 5-H<sub>Ar</sub>), 8.44, (1H, s, NH); **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 148.6, 147.9, 147.0, 144.8, 142.3, 136.2, 133.4, 131.3, 128.6, 124.9, 124.1, 122.5, 115.4, 114.5, 68.1, 62.7, 55.9, 51.4, 39.3, 38.6, 28.8, 22.9, 14.0; **CG-EM** (ND); Anal. calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.44; H, 4.86; N, 9.65. **P.M.** 435.43 g/mol.

#### 4.1.1.6. **8-Ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (6).**

Partiendo de 0.30 g (2.50 mmol) de antranilonitrilo, 0.30 g (2.80 mmol) de benzaldehído y 0.51 g (3.01 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol al 98%; empleando 0.36 g (2.19 mmol) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, en 30 mL de MeCN anhidro a 60°C con agitación en atmósfera inerte de N<sub>2</sub> y llevando a cabo la extracción con acetato de etilo a pH básico (9), con posterior purificación en CC, fueron obtenidos 0.80 g de *trans-trans*-isómero de la THQ **6**; Sólido blanco; **P.f.** 219-220 °C; **Rto**, 86 %; **IR** (KBr): 3398 (ν<sub>NH</sub>), 3513 (ν<sub>OH</sub>), 2962 (ν<sub>CH</sub>), 2210 (ν<sub>CN</sub>), 1268 (ν<sub>COC</sub>), cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>), δ (ppm): 0.50 (3H, d,  $J$  =

5.9 Hz, 3-CH<sub>3</sub>), 2.20 (1H, m, 3-H), 3.66-3.70 (4H, m, 4-H y -OCH<sub>3</sub>), 4.20 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, 2-H), 6.66 (1H, s, OH), 6.50 (1H, 't', *J* = 7.4 Hz, 6-H), 6.52-6.65 (1H, m, 7-H y 6-H'<sub>Ar</sub>), 6.72 (1H, br. s, 2-H'<sub>Ar</sub>), 6.78 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 5-H'<sub>Ar</sub>), 7.33 (1H, d, *J* = 6.9 Hz, 4-H<sub>Ar</sub>), 7.38 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 2-H<sub>Ar</sub> y 6-H<sub>Ar</sub>), 7.44 (1H, 't', *J* = 7.3 Hz, 3-H<sub>Ar</sub> y 5-H<sub>Ar</sub>), 8.85 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C RMN (100 Hz, DMSO-D<sub>6</sub>), δ (ppm): 147.7, 147.5, 145.1, 142.4, 133.5, 133.2, 130.5, 128.2, 127.8, 127.6, 127.1, 121.6, 118.0, 116.0, 115.4, 112.5, 93.6, 62.5, 55.6, 50.0, 16.0; **CG-EM** (EI) (t<sub>R</sub> = 38.56 min), m/z: 370 (20, M<sup>+</sup>), 231 (100), 151 (5), 91 (5); Anal. calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56. **P.M.** 370.42 g/mol.

#### 4.1.1.7. **8-Ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (7).**

Partiendo de 0.30 g (2.50 mmol) de antranilonitrilo, 0.33 g (2.70 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído y 0.51 g (3.01 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol al 98%; empleando 0.36 g (2.19 mmol) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, en 30 mL de MeCN anhidro a 60°C con agitación en atmósfera inerte de N<sub>2</sub> y llevando a cabo la extracción con acetato de etilo a pH básico (9), con posterior purificación en CC, fueron obtenidos 0.42 g de la THQ **7**; Sólido beige; **P.f.** 224-225 °C; **Rto**, 43 %; **IR** (KBr): 3329 (ν<sub>NH</sub>), 3448 (ν<sub>OH</sub>), 2925 (ν<sub>CH</sub>), 2218 (ν<sub>CN</sub>), 1267 (ν<sub>COC</sub>), cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>), δ (ppm): 0.46 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, 3-CH<sub>3</sub>), 2.00-2.20 (1H, m, 3-H), 3.65 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, 4-H), 3.75 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.10 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, 2-H), 5.70 (1H, d, *J* = 3.9 Hz, NH), 6.49 (1H, 't', *J* = 7.5 Hz, 6-H), 6.57 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 5-H) 6.62 (1H, dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 5-H'<sub>Ar</sub>), 6.75 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 6-H'<sub>Ar</sub>), 6.78 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, 3-H<sub>Ar</sub> y 5-H<sub>Ar</sub>), 6.99 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, 2-H'<sub>Ar</sub>), 7.24 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, 2-H<sub>Ar</sub> y 6-H<sub>Ar</sub>), 7.27 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 7-H); **<sup>13</sup>C RMN** (100 Hz, DMSO-D<sub>6</sub>), δ (ppm): 156.9, 155.9, 147.7, 147.5, 146.1, 145.1, 132.7, 132.2, 130.4, 129.9, 128.8, 127.0, 118.0, 115.8, 115.3, 115.0, 111.5, 93.4, 62.0, 55.6, 50.2, 49.7, 38.7, 16.1; **CG-EM** (EI) (t<sub>R</sub> = 77.07 min), m/z: 386 (35, M<sup>+</sup>), 277 (50), 247 (100), 207 (60), 149 (20), 73 (50); Anal. calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 74.59; H, 5.74; N, 7.25. **P.M.** 386.42 g/mol.

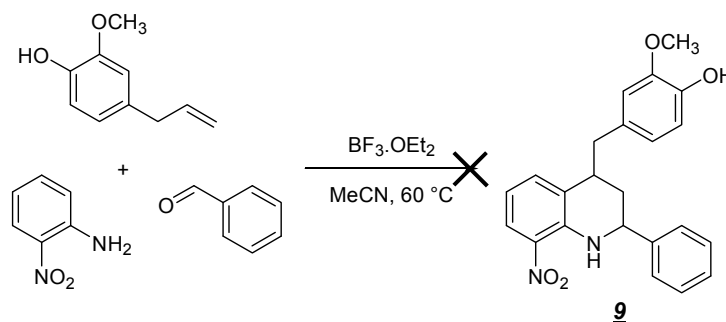
#### 4.1.1.8. **8-Ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (8).**

Partiendo de 0.30 g (2.50 mmol) de antranilonitrilo, 0.42 g (2.75 mmol) de *p*-nitrobenzaldehído y 0.50 g (3.00 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol al 98%; empleando 0.36 g (2.50 mmol) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, en 30 mL de MeCN anhidro a 60°C con agitación en atmósfera inerte de N<sub>2</sub> y llevando a cabo la extracción con acetato de etilo a pH básico (9), con posterior purificación en CC, fueron obtenidos 0.60 g de la THQ **8**; Sólido amarillo; **P.f.** 248-249 °C; **Rto**, 57 %; **IR**

(KBr): 3344 ( $\nu_{\text{NH}}$ ), 3629 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 2981 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 2222 ( $\nu_{\text{CN}}$ ), 1296 ( $\nu_{\text{COC}}$ ),  $\text{cm}^{-1}$ ;  **$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0.60 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, 3- $\text{CH}_3$ ), 2.10-2.20 (1H, m, 3-H), 3.67 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz, 4-H), 3.85 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.36 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz, 2-H), 4.89 (1H, br. s, OH), 5.58 (1H, s, NH), 6.55-6.60 (2H, m, 5-H y 2- $\text{H}'_{\text{Ar}}$ ), 6.71 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, 5- $\text{H}'_{\text{Ar}}$ ), 6.78 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, 4- $\text{H}'_{\text{Ar}}$ ), 6.89 (1H, d,  $J = 8.0$ , 6-H), 7.27 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, 7-H), 7.63 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz, 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.27 (2H, d,  $J = 8.5$ , 3- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ );  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 148.6, 147.9, 146.9, 146.6, 144.7, 134.5, 133.8, 130.6, 128.7, 126.3, 124.1, 122.6, 117.6, 117.3, 114.4, 110.6, 109.9, 94.8, 77.2, 63.0, 56.0, 51.2, 40.5, 16.2; **CG-EM** (ND); Anal. calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ , C, 69.39; H, 5.10; N, 10.11. **P.M.** 415.43 g/mol.

#### 4.2. INTENTO DE LA OBTENCIÓN DE LA 1,2,3,4-TETRAHIDRO-QUINOLINA 2-ARIL-4-BENCIL SUSTITUIDA.

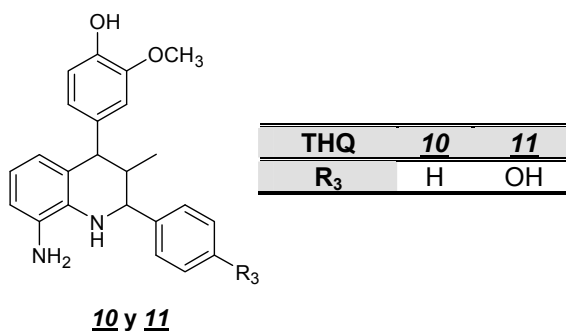
**Esquema 26.** Intento de la reacción multicomponente entre la *o*-nitroanilina, el benzaldehído y el eugenol catalizada por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .



Inicialmente se realizó una succión en el sistema reactor, mediante un bomba de vacío durante 10 min, posteriormente, durante la adición de los reactantes, se establece un flujo de  $\text{N}_2$  en el bulbo reactor manteniendo la atmósfera con la mínima cantidad de oxígeno. Se adicionaron 0.3 g (2.2 mmol) de *o*-nitroanilina y 0.25 g (2.4 mmol) de benzaldehído en dilución de 25 mL de MeCN anhidro con agitación, 20 min después se adicionaron 0.31 g (2.2 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  en dilución de MeCN anhidro para finalmente adicionar, igualmente en solución, el eugenol. Se estableció la mantuvo la purga de  $\text{N}_2$ , se cerró el sistema en agitación. El tiempo de calentamiento a  $60^\circ\text{C}$  fue de seis horas y media, seguida por calentamiento a eflujo que duró 24 horas, según el control realizado por CCF, no se presentó ningún avance en la reacción.

### 4.3. OBTENCIÓN DE LOS AMINODERIVADOS TETRAHIDRO-QUINOLÍNICOS 10 Y 11 VÍA REDUCCIÓN CATALÍTICA

Figura 15. Aminoderivados producto de la reducción catalítica de los grupo nitro en las tetrahidroquinolinas 2 y 3.



#### 4.3.1. Metodología General

En un balón de 100 mL fondo redondo se mezclaron 0.37 g (0.95 mmol) de la THQ obtenida junto con 0.074 g (0.70 mmol) de paladio soportado sobre carbón, a éste se adicionaron 30 mL de MeOH anhidro y finalmente se estableció una purga de hidrógeno en el sistema manteniendo una agitación vigorosa a temperatura ambiente. El control de la reacción y su finalización se determinó por medio de CCF. El crudo se filtró y se concentró al vacío.

##### 4.3.1.1. 8-Amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (10).

Partiendo de 0.37 g (0.95 mmol) de 8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2) y 0.074 g (0.70 mmol) de Pd/C en 30 mL de MeOH, después de 16 horas de reacción, se filtró la masa de reacción y se concentró a presión reducida, obteniéndose 0.37 g de la THQ 10; Sólido verde oscuro; **P.f.** 237-238 °C; Rto, 100 %; **IR** (KBr): 3387 ( $\nu_{\text{NH}}$ ), 3611 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 3058 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1235 ( $\nu_{\text{COC}}$ ),  $\text{cm}^{-1}$ ;  **$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 0.44 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, 3- $\text{CH}_3$ ), 2.01-2.15 (1H, m, 3-H), 3.65 (1H, d  $J = 10.9$  Hz, 4-H), 3.69 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.05 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz, 2-H), 4.45 (2H, br. s,  $\text{NH}_2$ ), 4.67 (1H, s, NH), 5.78 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, 5-H), 6.24 (1H, 't',  $J = 7.6$  Hz, 6-H), 6.36 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, 7-H), 6.58 (1H, dd,  $J = 8.0$  y 1.8 Hz, 6- $\text{H}'_{\text{Ar}}$ ), 6.65 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz, 2- $\text{H}'_{\text{Ar}}$ ), 6.69 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, 5- $\text{H}'_{\text{Ar}}$ ), 7.04 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.37 (1H, 't',  $J = 6.9$  Hz, 3- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.38 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz, 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ );  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 Hz, DMSO- $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 147.3, 144.8, 144.6, 143.2, 135.8, 133.7, 132.7, 128.1, 127.9, 127.7, 127.3, 125.0, 121.6, 118.4, 116.4, 115.0, 112.7, 112.2, 63.1, 55.5, 51.5, 40.5, 16.4; **CG-EM** (EI) ( $t_{\text{R}} = 39.36$  min),

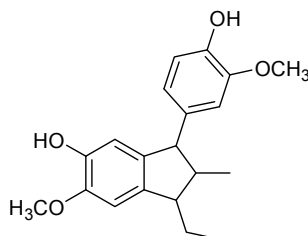
m/z: 360 (70, M<sup>+</sup>), 235 (8), 221 (100), 209 (12), 159 (15), 91 (7); Anal. calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 76.64; H, 6.71; N, 7.77. **P.M.** 360.43 g/mol.

#### 4.3.1.2. 8-Amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**11**).

Partiendo de 0.20 g (0.49 mmol) de la mezcla de isómeros correspondientes a la *trans-trans*, *cis-trans* isómeros (**3**) (30:2) y 0.04 g (0.38 mmol) de Pd/C en 30 mL de MeOH, después de 12 horas de reacción, se filtró la masa de reacción y se concentró a presión reducida, obteniéndose 0.08 g de una mezcla de diastereoisómeros *trans-trans*, *cis-trans* (100:7, respectivamente) de la THQ **11**; Sólido verde oscuro; **P.d.** 154 °C; **Rto**, 40 %; **IR** (KBr): 3420 (ν<sub>NH</sub>), 3533 (ν<sub>OH</sub>), 3050 (ν<sub>CH</sub>), 1200 (ν<sub>COC</sub>), cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>), δ (ppm): 0.42 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 3-CH<sub>3</sub>), 1.95-2.05 (1H, m, 3-H), 3.61 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, 4-H), 3.69 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.92 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, 2-H), 4.46 (2H, br. s, NH<sub>2</sub>), 4.56 (1H, s, N-H), 5.77 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 5-H), 6.21 (1H, 't', *J* = 7.6 Hz 6-H), 6.35 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, 7-H), 6.55 (1H, dd, *J* = 8.0 y 1.6 Hz, 6-H'<sub>Ar</sub>), 6.64 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, 2-H'<sub>Ar</sub>), 6.70 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 5-H'<sub>Ar</sub>), 6.77 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 2-H<sub>Ar</sub> y 6-H<sub>Ar</sub>), 7.25 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 3-H<sub>Ar</sub> y 5-H<sub>Ar</sub>), 8.85-9.35 (2H, br. s, -OH); **<sup>13</sup>C RMN** (100 Hz, DMSO-D<sub>6</sub>, δ (ppm): 157.19, 155.9, 147.9, 145.1, 136.5, 134.2, 133.9, 133.5, 130.4, 129.4, 125.6, 122.1, 119.0, 116.8, 115.6, 115.4, 113.1, 112.8, 63.1, 56.1, 52.2, 41.1, 17.0; **CG-EM** (se descompone *in situ*); Anal. calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 73.38; H, 6.43; N, 7.44. **P.M.** 376.45 g/mol. Los datos espectroscópicos, corresponden al isómero mayoritario, la *trans-trans*-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

#### 4.4. OBTENCIÓN DEL AUTO-CICLOADUCTO DEL CIS/TRANS-ISOEUGENOL COMERCIAL CATALIZADA POR BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>.

**Figura 16.** Producto de la auto-cicloadición del isoeugenol.



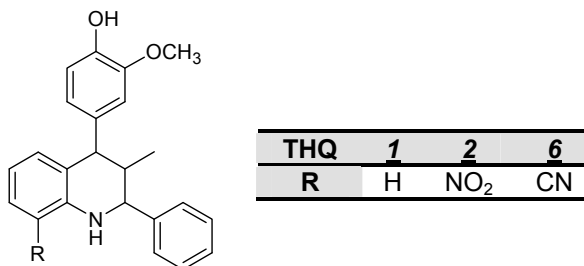
**12**

#### 4.4.1. 1-Etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol (**12**) (Diisoeugenol).

Previo a la adición del reactivo de partida, se llevó a cabo una succión en el reactor mediante una bomba de vacío durante 10 min, posteriormente se estableció la atmósfera inerte en el sistema mediante una purga de N<sub>2</sub>. Se agregó, 1.00 g (6.10 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol en dilución con 10 mL de MeCN anhidro y se adicionaron 0.86 g (6.10 mmol) de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> en dilución (10 mL de MeCN). Se estableció una temperatura de 60 °C en el medio de reacción y con agitación constante. El monitoreo de la reacción se realizó por medio de CCF (10 horas y media) y la purificación se llevó a cabo por medio de CC empleando gel de sílice como soporte y como eluentes mezclas pertinentes de éter de petróleo/acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad. Se obtuvieron 0.78 g (2.39 mmol) de una mezcla de diastereoisómeros *trans-trans*, *cis-trans*-diisoeugenol de relación 30:3, respectivamente; Sólido blanco; **P.f.** 184-186 °C; **Rto**, 78 %; **IR** (KBr): 3487 (ν<sub>OH</sub>), 2962 (ν<sub>CH</sub>), 1265 (ν<sub>COC</sub>), cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 0.97 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.03 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 1.31-1.44 (1H, m, -CH<sub>2</sub>), 1.65-1.75 (1H, m, -CH<sub>2</sub>), 2.40-2.51 (1H, m, 2-H), 2.85-2.95 (1H, m, 1-H), 3.73 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, 3-H) 3.80 (3H, s, -OCH<sub>3Ar</sub>), 3.89 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.51 (1H, s, OH<sub>Ar</sub>), 5.56 (1H, s, 5-OH), 6.48 (1H, s, 7-H), 6.62 (1H, br. s, 2-H<sub>Ar</sub>), 6.65 (1H, br. d, *J* = 8.0, 6-H<sub>Ar</sub>), 6.77 (1H, br. s, 4-H), 6.62 (1H, d, *J* = 8.0, 5-H<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C RMN** (100 Hz, DMSO-D<sub>6</sub>), δ (ppm): 146.4, 145.1, 144.4, 144.0, 139.1, 138.6, 135.8, 121.5, 113.9, 110.9, 110.6, 107.5, 56.7, 56.1, 55.8, 49.2, 48.4, 22.3, 13.7, 12.2; **CG-EM** (EI) (t<sub>R</sub> = 26.19 min), m/z: 328 (60, M<sup>+</sup>), 299 (100), 204 (40), 175 (25), 137 (10); Anal. calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>: C, 73.15; H, 7.37. **P.M.** 328.40 g/mol. Los datos espectroscópicos corresponden al isómero mayoritario.

#### 4.5. OBTENCIÓN DE LAS 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS **1**, **2** Y **6**, EMPLEANDO COMO MEDIO DE REACCIÓN POLIETILENGLICOL 400 (PEG 400) Y CATALIZADA CON BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>.

**Figura 17.** Productos de la reacción multicomponente entre el benzaldehído, anilinas sustituidas y el *cis/trans*-isoeugenol comercial en PEG 400 como medio de reacción.



#### 4.5.1. Metodología General

Previo a la adición de los precursores, se estableció un vacío técnico en el bulbo reactor durante 10 min, posteriormente mediante un purga de N<sub>2</sub> se generó la atmósfera inerte en el sistema. Con el flujo constante de N<sub>2</sub>, se adicionaron 0.14 g (1.50 mmol) de anilina en dilución de 1.0 mL de PEG 400 con 0.19 g (1.79 mmol) de benzaldehído, después de 20 min, se adicionaron 0.21 g (1.50 mmol) de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> en dilución de 1.0 mL de PEG 400, seguido de la adición de 0.25 g (1.52 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol al 98 %. En la reacción se mantuvo una temperatura de 60 °C y en agitación constante. Al finalizar, la masa de reacción se soportó en gel de sílice y se llevó a la CC para la respectiva purificación empleando como eluyente, mezclas pertinentes de éter de petróleo/acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad. La identificación de los compuestos fue llevada a cabo mediante la determinación del punto de fusión y el factor de retención (*R<sub>f</sub>*) en CCF.

##### 4.5.1.1. **4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1).**

A partir de 0.14 g (1.50 mmol) de anilina, 0.19 g (1.79 mmol) de benzaldehído y 0.63 g (3.86 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol al 98 %; empleando 0.21 g (1.50 mmol) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, en 5.0 mL de PEG 400, a 60°C con agitación en atmósfera inerte de N<sub>2</sub>, durante 5 horas y media, y llevando a cabo la purificación en CC de la masa de reacción, sin previa extracción, fueron obtenidos 0.28 g (0.81 mmol) de la THQ **1**; **Rto**, 54 %. Los datos físicos y espectroscópicos fueron idénticos a los de la THQ previamente obtenida.

##### 4.5.1.2. **8-Nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2).**

Partiendo de 0.20 g de *o*-nitroanilina (1.44 mmol), 0.17 g de benzaldehído (1.59 mmol) y 0.28 g de *cis/trans*-isoeugenol (1.74 mmol) al 98 %; empleando como catalizador 0.20 g BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1.44 mmol) en 5.0 mL de PEG 400 a 60°C, con agitación y en atmósfera inerte de N<sub>2</sub>, durante 4 horas y llevando a cabo la respectiva purificación de la masa de reacción por CC, sin previa extracción, se aislaron 0.42 g de la THQ **2**; **Rto**, 75 %. Los datos físicos y espectroscópicos fueron idénticos a los de la THQ previamente obtenida.

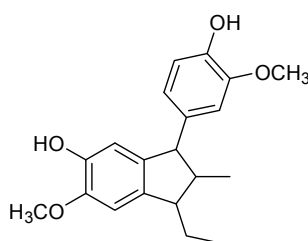
##### 4.5.1.3. **8-Ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (6).**

Partiendo de 0.60 g (5.08 mmol) de antranilonitrilo con 0.59 g (5.60 mmol) de benzaldehído y 1.00 g (6.10 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol al 98 %, se llevó a cabo la reacción.

empleando como catalizador 0.71 g (5.08 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , en 5 mL de PEG 400 a  $60^\circ\text{C}$ , con agitación y en atmósfera inerte de  $\text{N}_2$ , durante 4 horas y llevando a cabo la respectiva purificación de la masa de reacción por CC, sin previa extracción, se aislaron 1.44 g de la THQ **6**; **Rto**, 78 %. Los datos físicos y espectroscópicos fueron idénticos a los de la THQ previamente obtenida.

#### 4.6. OBTENCIÓN DEL DIISOEGUGENOL (**12**), EMPLEANDO COMO MEDIO DE REACCIÓN POLIETILENGLICOL 400 Y COMO CATALIZADOR $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .

**Figura 18.** Producto de la reacción de auto-cicloadición del *cis/trans*-isoeugenol comercial en PEG 400 como medio de reacción.



**12**

##### 4.6.1. 1-Etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol (**12**) (Diisoeugenol).

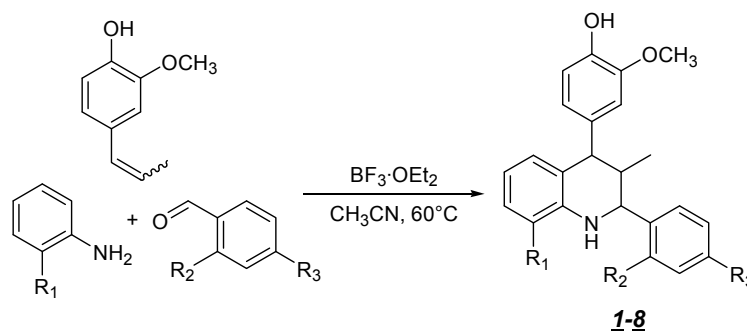
Previo a la adición de los dos equivalentes del producto de partida, se realizó succión en el bulbo reactor, posteriormente mediante una purga de  $\text{N}_2$ , se estableció la atmósfera inerte en el sistema. Con el flujo constante de  $\text{N}_2$ , se adicionó al reactor 1.00 g (6.10 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol al 98 % en dilución, 1 mL de PEG 400, seguido de 0.86 g (6.10 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  en PEG 400. Se estableció una temperatura de  $60^\circ\text{C}$  y se mantuvo agitación constante. El transcurso de la reacción fue controlado por CCF y la purificación, sin previa extracción, se realizó por medio de CC empleando gel de sílice como soporte y como eluentes mezclas pertinentes de éter de petróleo/acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad. Después de 5 horas, y respectiva purificación por CC, sin previa extracción, se obtuvieron 0.65 g (1.98 mmol) de **12**; **Rto**, 65 %. Los datos físicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del dímero previamente obtenido.

## 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las rutas sintéticas convergentes, el empleo de precursores con características naturales, el uso de catalizadores amigables ambientalmente y la vinculación de disolventes inofensivos en los parámetros de reacción, encaminan la química orgánica hacia las condiciones favorables ambientalmente requeridas por la química verde. Por tanto, el LQOBio, por medio de este trabajo, estudia la reacción de imino *Diels-Alder* en su versión multicomponente como una poderosa herramienta en síntesis orgánica, para la creación de N-heterociclos de seis eslabones y demuestra su afinidad con moléculas naturales como el isoeugenol en la búsqueda de nuevos e interesantes blancos biológicos, como las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas.

### 5.1. OBTENCIÓN DE LAS 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS (1-8)

**Esquema 27.** Reacción global para la obtención de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 1-8.

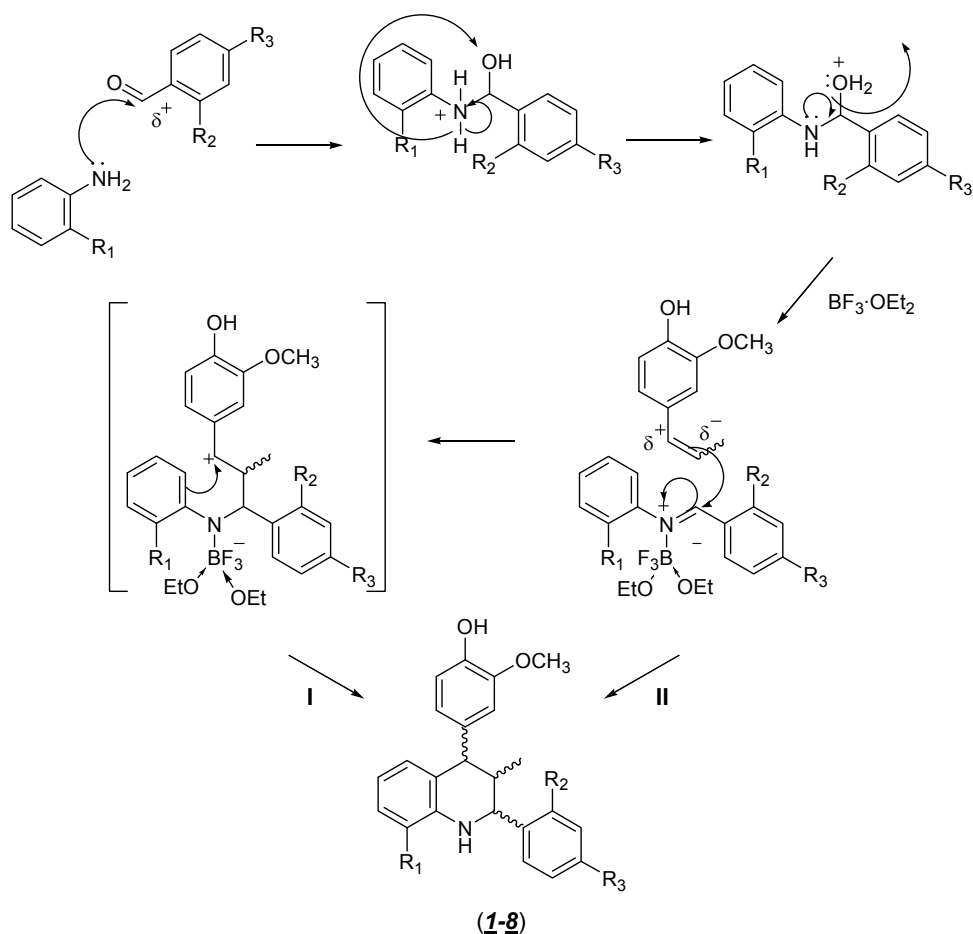


El isoeugenol como componente fenólico, presente en la naturaleza, exhibe características estructurales que cumplen los requisitos de un agente químicamente activo. Eso implica poder ser empleado dentro de una gran variedad de rutas sintéticas. La presencia de grupos como el metoxi e hidroxilo dentro de un anillo aromático permiten libremente la deslocalización de cargas netas que puedan ser formadas en el sistema, y a su vez estabilizan fuertemente la disposición de densidad electrónica en regiones estratégicas para la obtención de nuevos derivados. El fragmento propenílico en la molécula y el ordenamiento de carbonos  $sp^2$  y  $sp^3$  hacia la conjugación de los enlaces dobles, permite además que esta cadena alquénica se convierta en una región susceptible a modificaciones químicas.

La reacción de aza DA, en especial la reacción de Povarov, se caracteriza por el empleo de dienos con deficiencia electrónica y dienófilos ricos en

electrones. Gracias a las propiedades estructurales del isoeugenol, su cadena propenilica emerge con dos carbonos activados para que la cicloadición culmine de forma eficiente. Del mismo modo, el 2-aza-dieno formado por la condensación entre el benzaldehído y la anilina, es una molécula con requisitos estructurales para la formación del cicloadducto. La acción del catalizador ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ), actuando como aceptor del par de electrones del átomo de nitrógeno de la N-arilaldimina, aumenta la electrodeficiencia del dieno y le permite actuar como precursor ideal en esta reacción de demanda inversa de electrones. Por tanto, según la revisión bibliográfica realizada, se propone un posible mecanismo de reacción en la formación de los respectivos sistemas tetrahydroquinolínicos, vía un intermediario zwitter-ión (I), sin descartar un posible camino concertado (II), también reportado en la literatura para algunos estudios teóricos en este tipo de reacciones (Esquema 28).

**Esquema 28.** Posible mecanismo para la obtención de las 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **1-8**.



Las tetrahydroquinolinas obtenidas presentan pesos molares elevados y su comportamiento según los procesos de purificación deja ver de forma clara la afinidad con sistemas de solventes altamente polares. Por otro lado los rendimientos generados por la ruta sintética utilizada, oscilan entre el 60 y el 90% (Tabla 5).

**Tabla 5.** Propiedades físico-químicas de las nuevas 2,4-diaril-tetrahydroquinolinas (**1-8**).

THQ	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Estado Físico (Sólido)	P.f. (°C)	R <sub>f</sub> *	Rto. (%)
<b>1</b>	H	H	H	Blanco	173-174	0.62	68
<b>2</b>	NO <sub>2</sub>	H	H	Rojo	204-205	0.61	90
<b>3</b>	NO <sub>2</sub>	H	OH	Naranja	138-141	0.60	60
<b>4</b>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	Amarillo	191-192	0.65	58
<b>5</b>	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	Amarillo	201-202	0.68	80
<b>6</b>	CN	H	H	Blanco	219-220	0.58	81
<b>7</b>	CN	H	OH	Beige	224-225	0.63	43
<b>8</b>	OH	H	NO <sub>2</sub>	Amarillo	248-249	0.84	57

\* La elusión se realizó con un sistema de solventes 2:1 éter de petróleo/acetato de etilo.

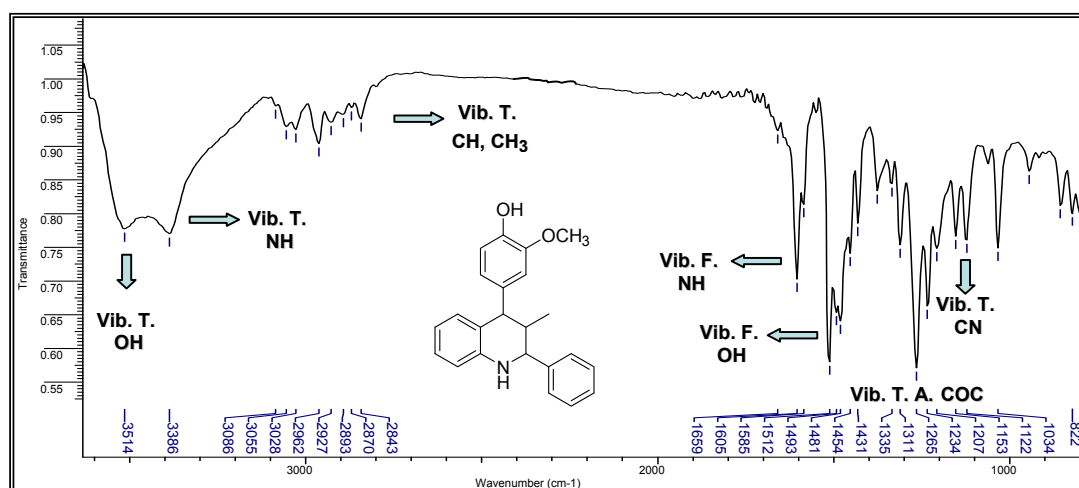
Los mejores rendimientos fueron presentados para los compuestos **2**, **5** y **6**, los cuales exhibían en su estructura grupos electro-aceptores (NO<sub>2</sub> y CN). La disposición de estos elementos en el ambiente químico de la aldimina, formada *in situ* en la reacción de Povarov, favorece la reacción de IDA como una reacción de demanda inversa de electrones. Estos sustituyentes ejercen un efecto marcado en la energía de activación, promoviendo la cicloadición por una disminución de los estados energéticos en los orbitales moleculares involucrados en la formación del aducto (HOMO-LUMO).<sup>70</sup>

Los análisis instrumentales realizados por medio de espectroscopia infrarrojo presentaron resultados favorables como un aliciente de la efectividad de la reacción hacia la obtención de las THQ **1-8**. La estructura molecular base de la THQ **1** se caracteriza por presentar siguientes grupos muy característicos: -OH, -NH, -OCH<sub>3</sub>, y -CH<sub>3</sub> que permiten fácilmente su identificación en esta primera fase de la elucidación de la estructura.

<sup>70</sup> DUMONT, E. and CHAQUIN, P. "Diels–Alder reaction: A theoretical comprehensive study of substituent effects using the 'H\* method'". *J. Mol. Struct.: THEOCHEM.* **2006**, 758, 161–167.

Según las bandas de absorción que se visualizan en el espectro realizado para la THQ, **1** (Figura 19), se observan las vibraciones características de las aminas secundarias en  $3386\text{ cm}^{-1}$ ; la señal correspondiente a la vibración de tensión del NH (Vib.T. NH) aparece como una banda ancha debido a la presencia del grupo hidroxilo, el cual logra solapar dicha banda y mostrar su absorbancia a  $3513\text{ cm}^{-1}$  (esta banda ancha es característica para alcoholes en general). A números de onda menores,  $1150\text{ cm}^{-1}$ , se observa una banda de absorción representada como un doblete debido a la presencia de un enlace doble conjugado con el enlace C-N y el par electrónico del nitrógeno, cualidad estructural establecida por la presencia del anillo bencénico fusionado en las THQ. En la región de  $1265\text{ cm}^{-1}$  aparece una banda relacionada con la vibración de tensión asimétrica para el alcoxi correspondiente a la unidad fenólica.

**Figura 19.** Bandas de absorción características en el IR de la THQ **1**.



Análisis de reportes bibliográficos<sup>71</sup> indican que las aminas secundarias presentan una banda de absorción única en la región de  $3450\text{--}3310\text{ cm}^{-1}$ , el correspondiente grupo hidroxilo para los fenoles se esclarece por la presencia espectral de una banda cercana a  $3610\text{ cm}^{-1}$ . Es así, como se logró identificar en evidencia previa de la formación de la THQ **1**.

<sup>71</sup> CONLEY, R. T. "ESPECTROSCOPIA INFRARROJA". Ed. española, ALHAMBRA. México, 1979. p. 126-139, 140-145.

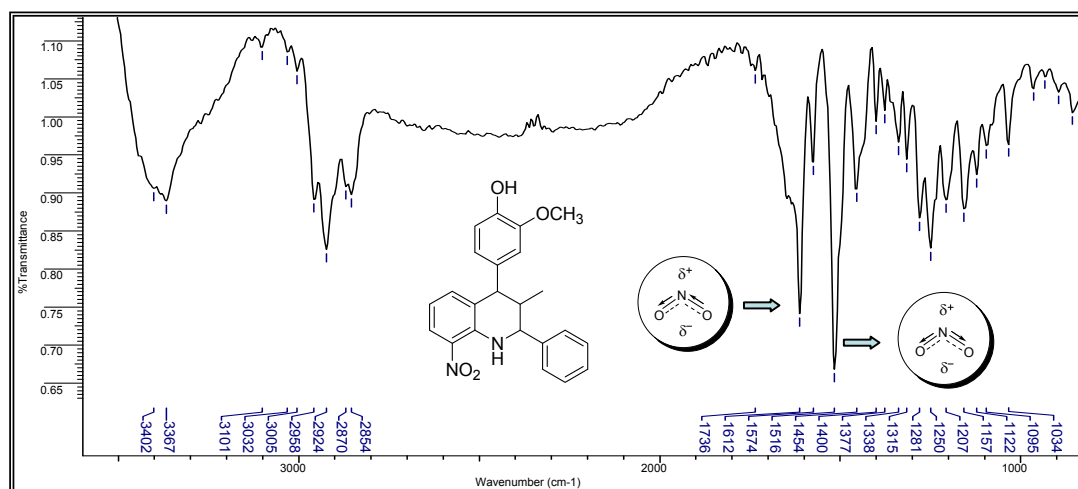
Según los datos presentados en la tabla 6, en todas las moléculas **1-8** se puede observar las bandas de absorción que describen los aspectos estructurales de la serie.

**Tabla 6.** Características espectrales de IR para las 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**1-8**).

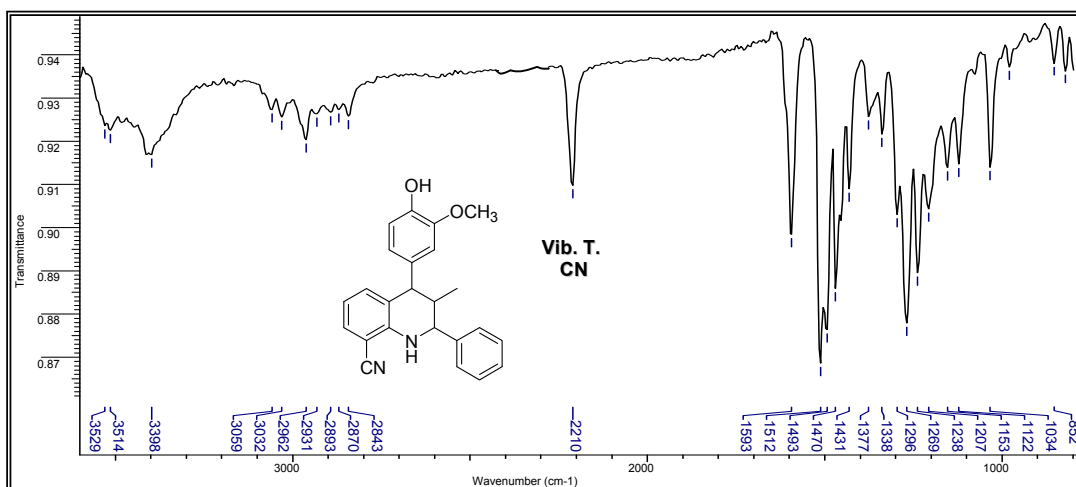
THQ	Bandas de absorción (cm <sup>-1</sup> )							
	Vib.T. OH	Vib.T. NH	Vib.F. OH	Vib.F. NH	Vib.T. CN	Vib.T. C≡N	Vib.T.A. NO <sub>2</sub>	Vib.T.S. NO <sub>2</sub>
<b>1</b>	3513	3386	1454	1604	1153	-----	-----	-----
<b>2</b>	3402	3371	1454	1574	1149	-----	1612	1516
<b>3</b>	3526	3364	1442	1577	1145	-----	1612	1511
<b>4</b>	3525	3363	1446	1577	1153	-----	1612	1519
<b>5</b>	3530	3360	1450	1577	1145	-----	1612	1520
<b>6</b>	3513	3398	1592	1492	1153	2210	-----	-----
<b>7</b>	3448	3329	1593	1470	1161	2218	-----	-----
<b>8</b>	3483	3344	1593	1497	1157	2222	1608	1520

Algunos grupos funcionales tales como el nitro y el ciano que influyen en la cicloadición, lo cual fue claramente expresado en los rendimientos de reacción, exhiben vibraciones de fácil registro en el IR. El grupo NO<sub>2</sub>, se caracteriza por generar dos señales en 1380 cm<sup>-1</sup> y 1570 cm<sup>-1</sup>, pertenecientes a una vibración de tensión simétrica (Vib.T.S.) y asimétrica (Vib.T.A.), respectivamente (Figura 20). Por otro lado, el grupo nitrilo presenta una absorción alrededor de 2200 cm<sup>-1</sup>, como una banda delgada e intensa (Figura 21).

**Figura 20.** Bandas de absorción características en el IR de la THQ **2**.



**Figura 21.** Bandas de absorción características en el IR de la THQ **6**.



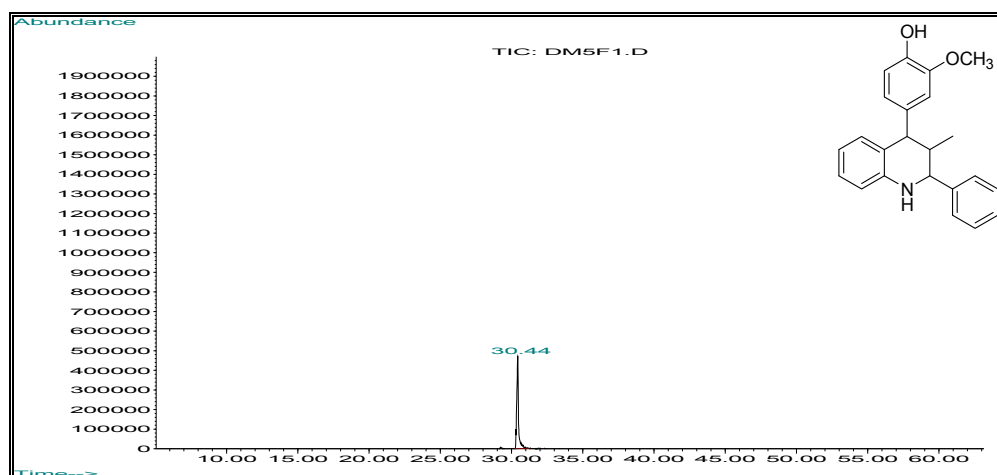
Con el comportamiento físico-químico de las moléculas obtenidas y teniendo una leve visión de los buenos resultados con los que se contaba, después de la respectiva purificación, cada compuesto se sometió a un análisis por cromatografía de gases acoplada a un detector selectivo de masas (CG-EM). Este ensayo proporcionó los respectivos cromatogramas y los patrones de fragmentación para algunas de las moléculas obtenidas, arrojando como un resultado favorable de las masas moleculares y las condiciones de pureza para las THQ.

De las moléculas sometidas a CG-EM, solo para algunas (**1**, **2** y **6**) se logró llevar a cabo la identificación y registro del compuesto dentro del analito, obteniendo el perfil cromatográfico y el respectivo ión molecular con su consecuente patrón de fragmentación. La explicación de este fenómeno podría ser debido a los altos puntos de fusión y pesos moleculares que presentan las moléculas obtenidas.

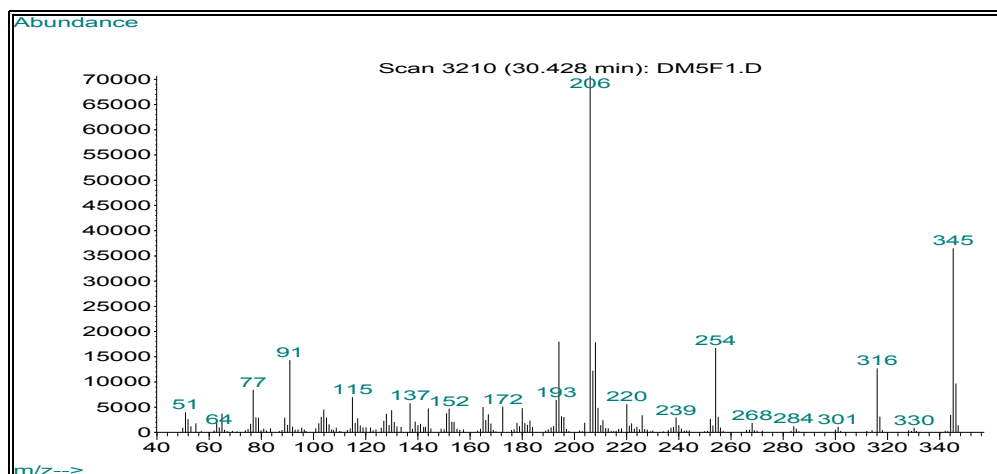
La volatilidad de un compuesto depende, de forma estrecha, de la presencia de grupos como OH, NH, SH, entre otros y de su peso molecular, ya que debido a esto, aumentan la cantidad de densidad electrónica en el sistema y proporcionalmente las fuerzas de dispersión (fuerzas de Van der Waals). Además, cuando se encuentran presentes configuraciones como las del benceno (como es el caso de nuestros compuestos con la presencia de tres anillos aromáticos), el arreglo molecular es potencialmente polarizable y por tanto capaz de generar dipolos disminuyendo su volatilidad. Debido a estas dos características, implícitas en cada una de las estructuras moleculares, las THQ de mayor peso molecular no fueron detectadas ni identificadas por medio de CG-EM. Sin embargo, los compuestos que si fueron registrados,

como el caso de **1**, confirmaron la presencia de mínimo un compuesto dentro del analito, mostrando una única señal en el perfil cromatográfico (Figura 22) y su respectivo fragmentograma (Figura 23).

**Figura 22.** Perfil cromatográfico (CG) para la THQ **1**.



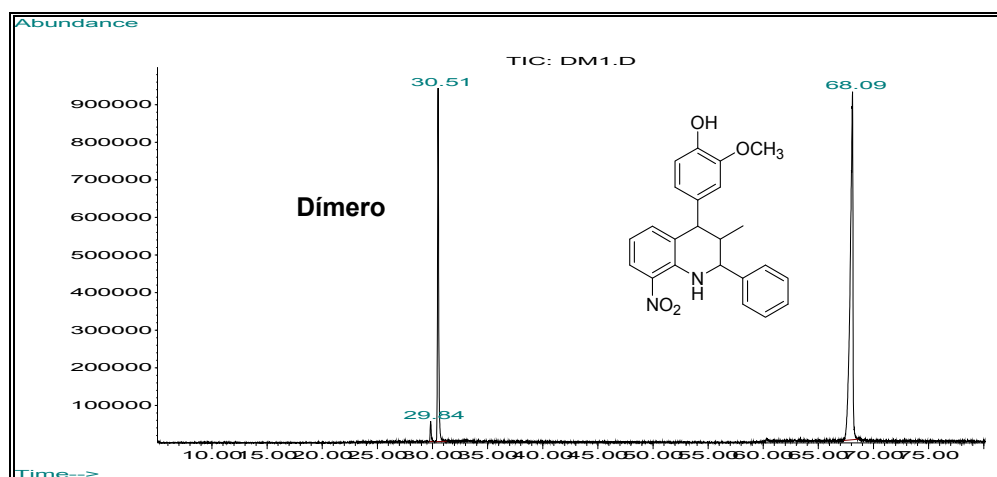
**Figura 23.** Patrón de fragmentación (EM) de la THQ **1**.



Dentro de los ensayos realizados por cromatografía para el crudo de la síntesis de la THQ **2**, fue posible identificar un producto colateral, el cual mostró un ión molecular de relación  $m/z$  igual a 328 (Figura 24). Con estos resultados previos a la determinación final del arreglo molecular obtenido, se pudo intuir que esta señal presente en el registro cromatográfico del crudo de la masa de reacción se debía a la presencia de un dímero del isoeugenol comercial (relación entre el isoeugenol y el dímero fue 30:4,

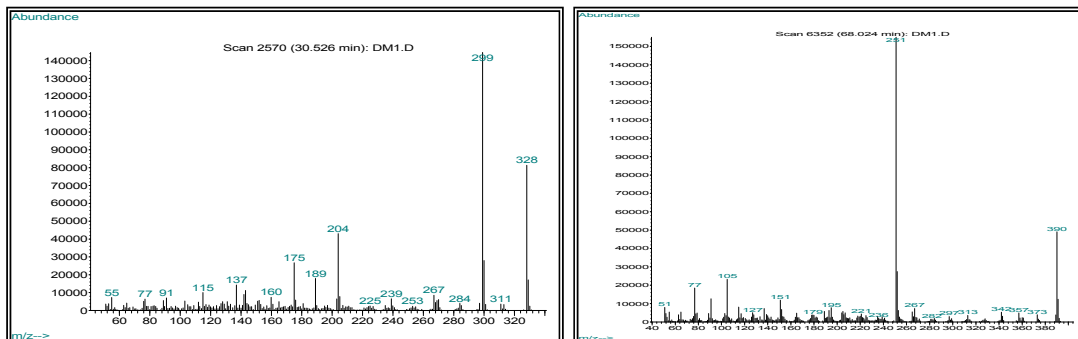
respectivamente). Según la revisión bibliográfica realizada para este trabajo, se encontró que en presencia de ácidos de Lewis y un disolvente polar aprótico como el MeCN, se puede llevar a cabo la auto-cicloaddición del isoeugenol<sup>14</sup> generando el cicloadducto de masa molar 328 g/mol. En adición, se decidió realizar el análisis por CG-EM del isoeugenol comercial empleado en las reacciones, como un blanco para conocer las características del reactivo. Éste mostró una serie de picos característicos, donde se destacan la presencia de señales a tiempos de retención de 9.18 y 10.05 min, las dos pertenecientes a una relación m/z de 164 unidades (peso molecular del isoeugenol en relación 9:86, respectivamente), y otra a 25.82 min, la cual corresponde a un ión molecular de 328 unidades (peso molecular del dímero), este se presenta una relación 86:1, con respecto al isómero mayoritario, el *trans*-isoeugenol presente. Según estos aspectos, la aparición del dímero hacia la obtención de la THQ **2**, puede ser debido a una competencia entre la aldimina y el carácter diénico del isoeugenol, puesto que hay una disminución en la relación de áreas.

**Figura 24.** Perfil cromatográfico del crudo en la obtención de la THQ **2**.

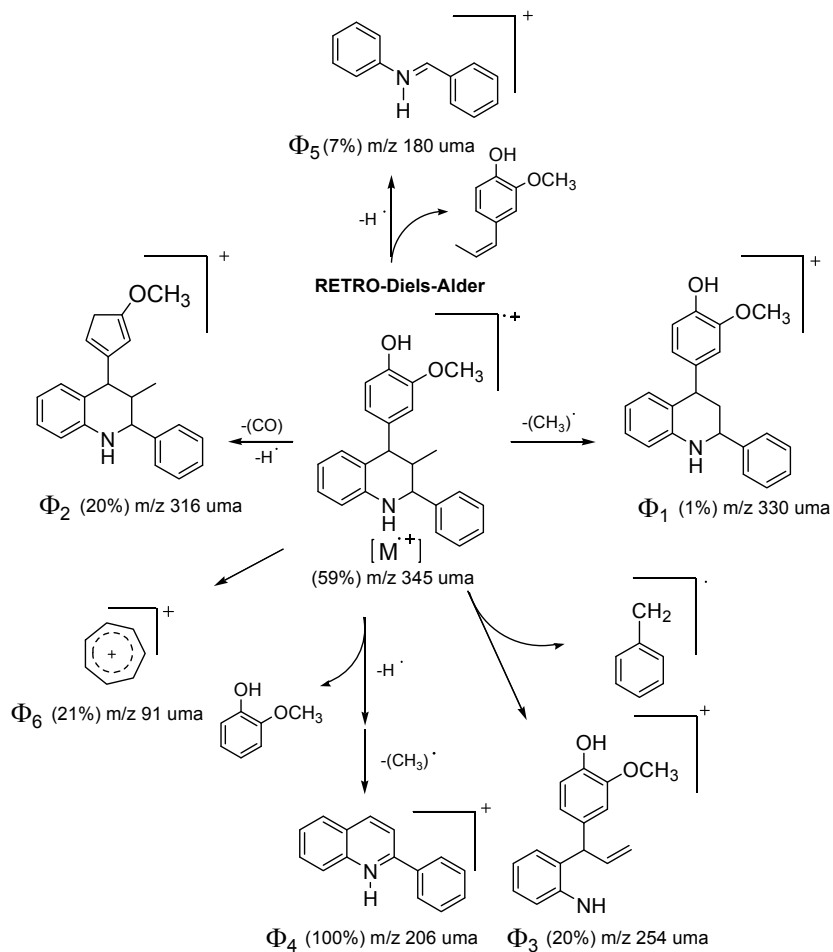


El patrón de fragmentación obtenido para la molécula de referencia, la THQ **1**, muestra algunos picos que logran ser atribuidos al núcleo de la tetrahydroquinolina aunada a un fenilo y al fragmento proveniente del isoeugenol (el guayacolilo, - 4-hidroxi-3-metoxifenilo). De ahí que se logren asignar ciertas estructuras coherentes a los fragmentos más intensos en el espectro de masas (Esquema 29).

**Figura 25.** Patrón de fragmentación del dímero del isoeugenol y la THQ 2.



**Esquema 29.** Posible ruta de fragmentación de la THQ 1.



Una posible ruta de fragmentación propuesta (Esquema 29) muestra que algunos sistemas moleculares lógicos pueden ser formados y corresponder a estructuras quinolínicas como en el caso de los fragmentos con valores  $m/z$  de 220 y 206 uma, respectivamente; este último ( $\Phi_4$ ) es atribuido a una estructura de gran estabilidad, la 2-fenilquinolina, la cual representa un 100% de la corriente iónica total. Este se expresa como el ión pico de base (IPB) del fragmentograma puesto que su aporte significativo puede ser debido a su carácter aromático y, por ende, a la capacidad de deslocalizar la carga que soporta el sistema. A su vez, se proponen algunas especies químicas como el fragmento  $\Phi_2$  ( $m/z$  316 uma), referente a una pérdida lógica consecutiva de 28 y 1 unidades del ión molecular ( $M^{+\cdot}$ ) y que se fundamenta por la presencia del fragmento fenólico en la THQ puesto que el fenol es susceptible a la eliminación de la unidad CO y posteriormente de un protón radicalario (un total 29 unidades de masa). Finalmente, una evidencia más como aliciente en la consecución del objetivo, es la aparición de un fragmento con  $m/z$  180 uma ( $\Phi_5$ ), el cual posiblemente es obtenido mediante un reordenamiento de tipo retro Diels-Alder concluyente en la pérdida de 164 unidades de masa, característica que coincide con la masa del isoeugenol como dienófilo empleado.

Todos los espectros obtenidos por medio de CG-EM, mostraron el ión molecular de acuerdo a la masa esperada y de igual forma los fragmentogramas presentan características similares consistentes con las cualidades de la molécula en cuanto a las señales registradas (ver lista de anexos).

**Tabla 7.** Características espectrales en CG-EM para las THQ **1-8**.

<b>THQ</b>	<b>P.M. (g/mol)</b>	<b><math>M^{+}</math> (m/z)</b>	<b><math>t_R</math> (min)</b>
<b><u>1</u></b>	345.43	345	30.44
<b><u>2</u></b>	390.43	390	68.04
<b><u>3</u></b>	406.43	ND	ND
<b><u>4</u></b>	435.43	ND	ND
<b><u>5</u></b>	435.43	ND	ND
<b><u>6</u></b>	370.42	370	38.56
<b><u>7</u></b>	386.42	386	77.04
<b><u>8</u></b>	415.43	ND	ND

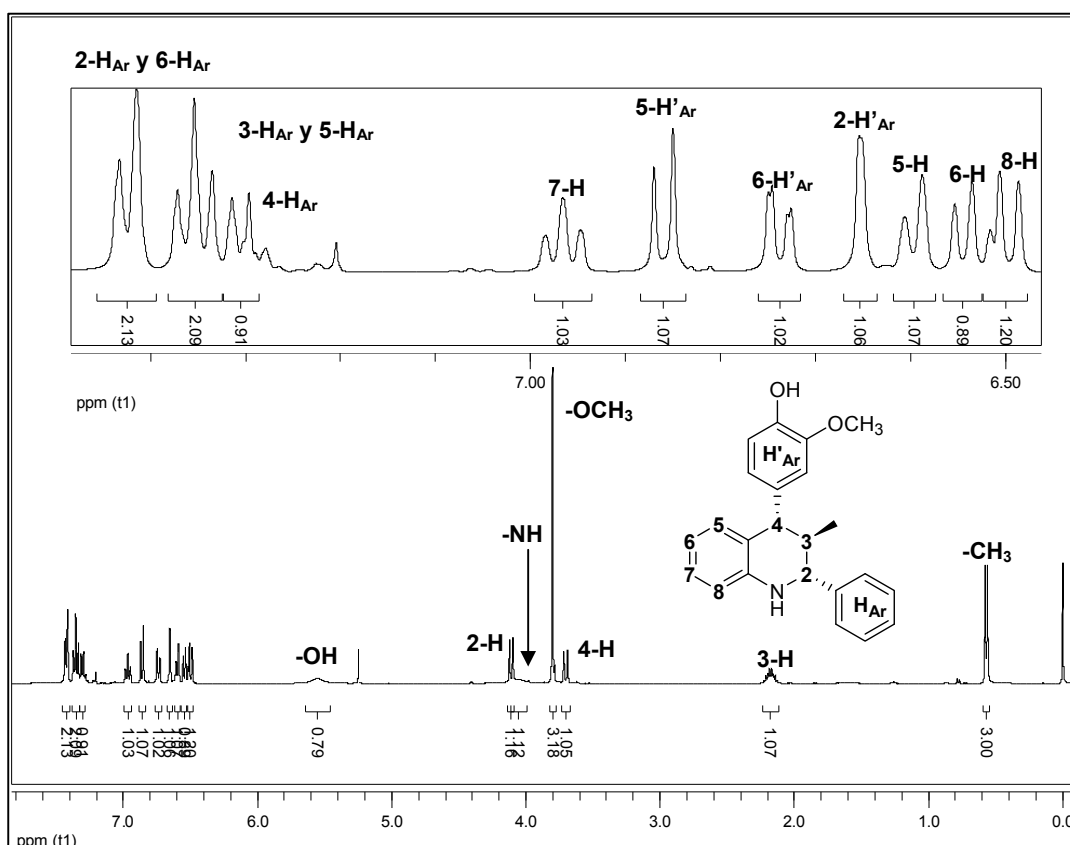
ND: No Detectada

Encaminados a la determinación de las estructuras de cada una de las THQ, se realizaron los ensayos concernientes a RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . De igual forma se

llevaron a cabo ensayos bidimensionales como COSY y HSQC, buscando definir la regioquímica y estereoquímica de la molécula.

La presencia de algunos protones y su ubicación fue determinada mediante un análisis previo de los ensayos de RMN  $^1\text{H}$ , confiriéndole señales definidas inicialmente a los protones 2-H, 3-H y 4-H, los cuales fueron fácilmente identificables, gracias al carácter de espectro de primer orden y, por ende, a las reglas de multiplicidad que cumple este sistema. Posteriormente, se asignaron las señales a protones magnéticamente equivalentes del  $-\text{OCH}_3$  y el  $-\text{CH}_3$  del C-3, con desplazamientos de 3.80 y 0.57 ppm, respectivamente. Por último, y con la ayuda de espectros bidimensionales, se llevó a cabo el reconocimiento de cada uno de los protones que corresponden a la región aromática del espectro, de 5 a 9 ppm, asignando los 12 protones que hacen parte del sistema benzofusionado y los dos grupos aril de la molécula (Figura 26).

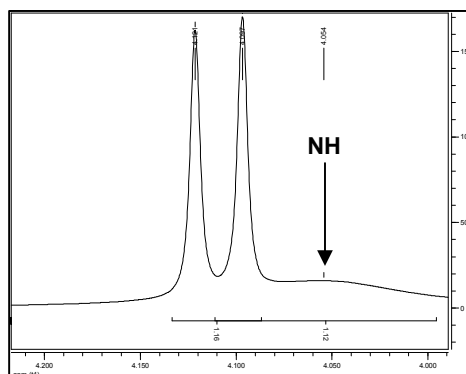
**Figura 26.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la THQ **1**.



Las señales pertenecientes al NH de la THQ y al OH fenólico de 4-Ar se encuentran a 4.05 y 5.56 ppm, respectivamente. Las dos se muestran como

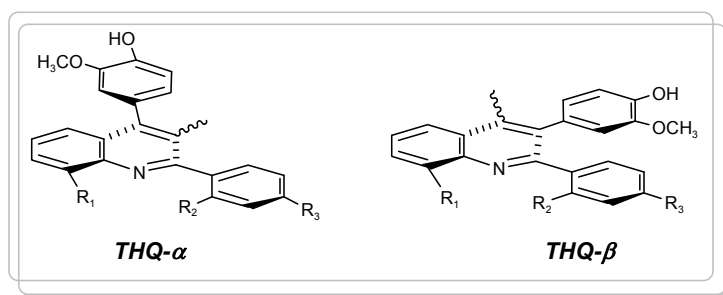
registros anchos característicos de estos grupos. En el caso del NH, se encuentra solapado por el doblete del protón 2-H (Figura 27).

**Figura 27.** Región espectral del NH en RMN  $^1\text{H}$  para la THQ **1**.



Cuando el dienófilo empleado en la reacción de DA no presenta simetría en función de su doble enlace, es probable la obtención de dos regio-isómeros como productos finales de la síntesis. De igual manera, la reacción IDA entre la aldimina y el *cis/trans*-isoeugenol puede concluir en la obtención de dos estructuras diferentes del cicloaducto. En este caso los sustituyentes arilo y metilo pueden estar orientados sobre los carbonos C-3 y C-4 respectivamente, o viceversa, generando la THQ tanto  $\alpha$  como  $\beta$  (Figura 28).

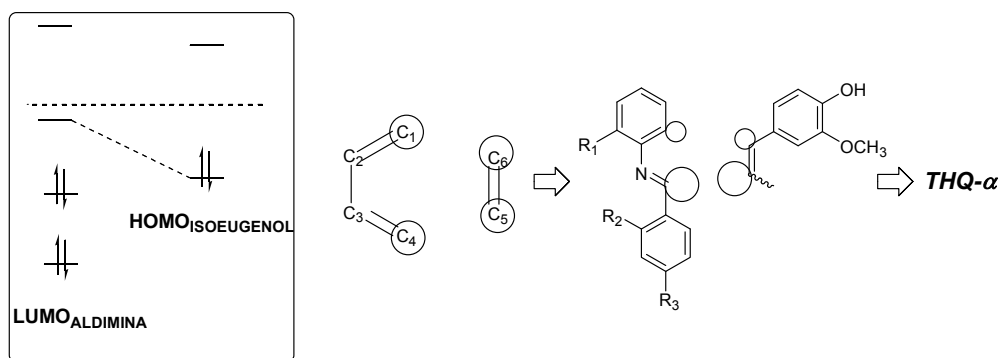
**Figura 28.** Regioisómeros probables en la síntesis de las THQ.



La preferencia en la formación de los nuevos enlaces  $\sigma$  entre los diferentes carbonos del alqueno y el 2-azadieno, es predecible gracias a análisis básicos sobre las moléculas precursoras. Esto permite utilizar un enfoque argumentado en la teoría de orbitales de frontera, la cual gobierna este tipo de reacciones pericíclicas y presenta sensibilidad a la naturaleza de los sustituyentes en el dieno y el dienófilo. Estudios de este tipo han sido relevantes para enriquecer esta poderosa herramienta sintética y en la predicción y consecución de claros ensamblajes moleculares.<sup>36</sup>

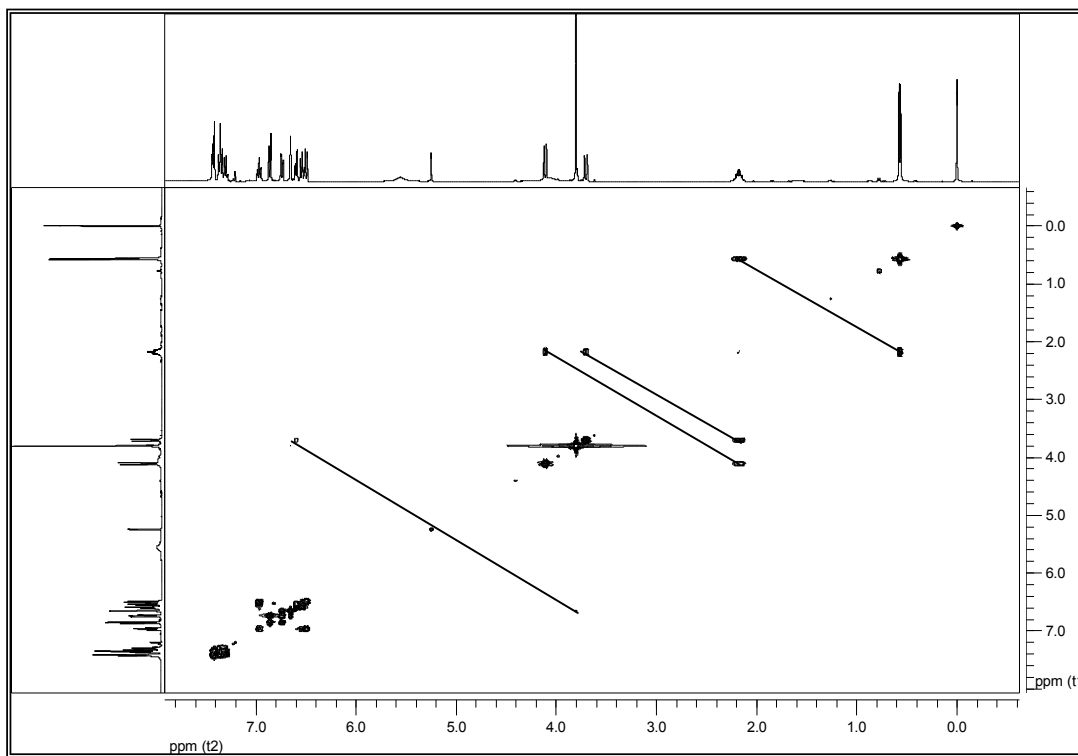
El acercamiento supraplanar entre los precursores permite la interacción de los orbitales moleculares del alqueno y el dieno. La reacción de IDA es conocida como una reacción de demanda inversa de electrones debido a la presencia de GEA en la unidad diénica y GED en el alqueno, permitiendo la interacción entre el HOMO del dienófilo y el LUMO del dieno. En el caso de la cicloadición entre las N-aril aldiminas empleadas y el *cis/trans*-isoeugenol se cumplen estos requerimientos moleculares. Por tanto, se puede hacer un análisis entre los coeficientes orbitales (CO) de los dos precursores y, por ende, apreciar la influencia de los sustituyentes. Según la interpretación teórica realizada por Houk y colaboradores,<sup>36</sup> la presencia de un GEA, como es el caso del N de la imina y su enlace coordinado con el  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , en el C-3 del  $\text{LUMO}_{\text{DIENO}}$ , aumenta el tamaño del orbital (CO) del carbono *proximal* (C-4) y como consecuencia disminuye el CO del carbono *distal* (C-1). El mismo efecto contribuyente hacia el aumento del CO en C-4 es observado por la presencia de un fenilo o un GED en dicho carbono (C-4). En el caso del nuestro dienófilo, se puede llevar a cabo la misma caracterización del estado energético para los CO de los carbonos que participan en el enlace. La presencia del fenilo, el cual posee grupos funcionales que imponen efectos inductivos y mesoméricos positivos, y el metilo en el C-6 y C-5 respectivamente, generan una disminución del CO en el carbono C-5, lo cual permite el solapamiento entre los orbitales moleculares de frontera de menor y los de mayor tamaño para cada uno de los precursores, teniendo una evidente preferencia por la formación del isómero THQ- $\alpha$  (Figura 29).

**Figura 29.** Representación de los estados energéticos de los OM y los CO de las THQ.



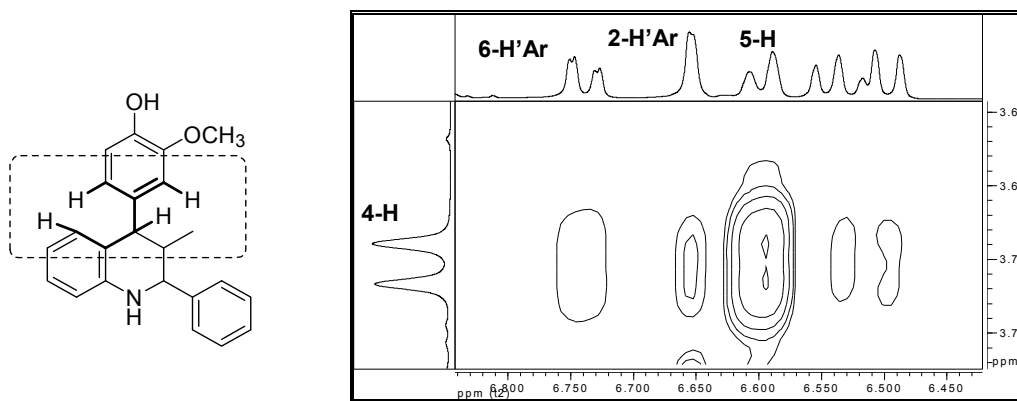
De forma evidente estos argumentos, basados en la experiencia de las cicloadiciones DA, requieren un soporte teórico predeterminado. Sin embargo, esta representación de la potencial ciclación entre los precursores, permite entrar a discutir los ensayos obtenidos en RMN bidimensional (2D) y comprobar de forma experimental el regio-isómero obtenido en su forma THQ- $\alpha$  (Figura 30).

**Figura 30.** Espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de la THQ **1**.



Debido a la configuración de la molécula, en el espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY se observa una interacción a cuatro enlaces entre los protones 4-H y 2-H'Ar (Figura 31). Este acoplamiento tipo *W* es una interacción débil tanto con el protón 2-H'Ar como con el núcleo del protón 6-H'Ar. Este detalle espectral deja ver claramente que el fragmento 4-hidroxi-3-metoxifenilo está presente en la posición C-4 del anillo tetrahydroquinolínico.

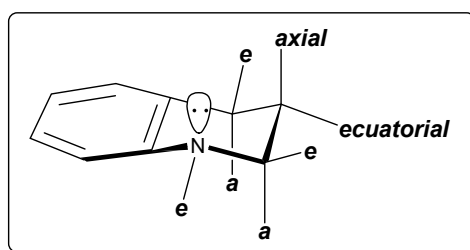
**Figura 31.** Región espectral del acoplamiento  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY entre 4-H y 2-H'Ar de la THQ **1**.



La multicondensación entre los diferentes benzaldehídos y anilinas con el *cis/trans*-isoeugenol converge a la creación de tres nuevos estereocentros, C-2, C-3 y C-4, contemplándose la posible formación de diaesteroisómeros en la reacción.

El núcleo tetrahydroquinolínico presenta una conformación espacial puesto que no es un sistema completamente plano. Por ende, se logra orientar a los sustituyentes hacia posiciones *axiales* o *ecuatoriales*, en función de su tamaño, buscando disminuir el número de interacciones estéricas y electrostáticas entre dichos grupos (Figura 32).

**Figura 32.** Confórmero más estable de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina.



En general, el anillo del ciclohexano puede tomar dos conformaciones posibles, bote o silla, de estas la que más favorece la estabilidad de la molécula es el arreglo tipo silla debido a la poca interacción en el espacio entre los sustituyentes.<sup>72</sup> En principio, se puede asumir que la THQ se comporta estructuralmente como el ciclohexano debido a su anillo saturado, además los sustituyentes más voluminosos tienden a estar situados en las posiciones ecuatoriales.

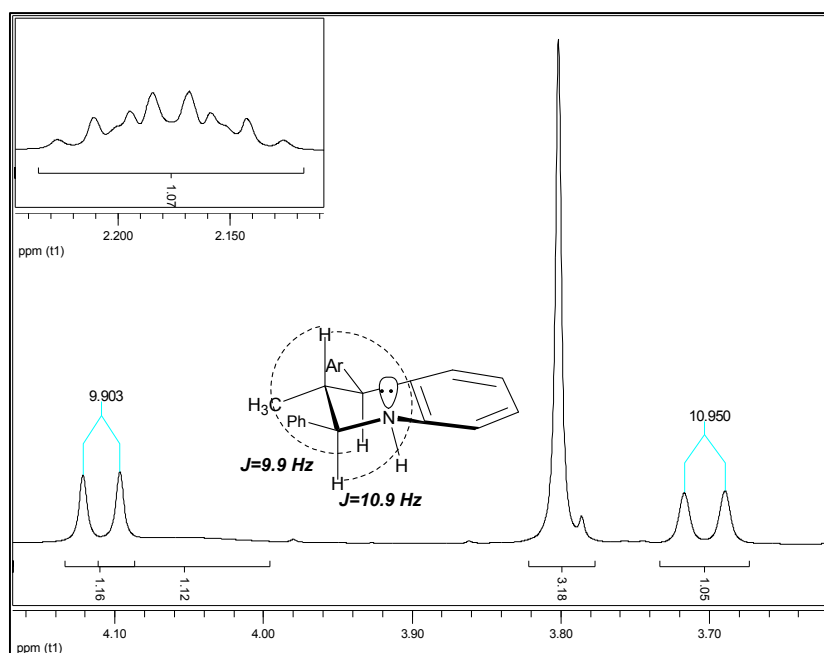
En el caso de las THQ (**1-8**), según la teoría, los hidrógenos de estos carbonos deberían posicionarse en la dirección *axial*, permitiendo la ubicación del grupo 4-hidroxi-3-metoxifenilo, el fenilo y el metilo en las posiciones ecuatoriales.

La determinación de las ubicaciones relativas de cada uno de los grupos en las moléculas fue determinada por medio de <sup>1</sup>H-RMN. Cuando un sistema de protones tipo AX entran en resonancia y sus ubicaciones son a lados opuestos del plano, los protones *axial-axial* (*aa*) presentan constantes de acoplamiento del orden de 11-13 Hz. Igualmente, cuando las constantes tienen un valor de 2-4 Hz, la disposición de los protones es de carácter

<sup>72</sup> CAREY, Francis. "Química Orgánica". 3<sup>ra</sup> ed., Mc Graw Hill, Madrid, 1999, 86-92.

*ecuatorial-ecuatorial* (*ee*).<sup>73</sup> Según la región correspondiente a los desplazamientos de los protones 2-H, 3-H y 4-H, y la determinación de las *J* para cada uno de los desdoblamientos presentados, se observa la formación de un único diastereoisómero en la cicloadición. Para los protones 2-H y 4-H en la THQ **1**, los valores de las constantes generadas por el desdoblamiento con el núcleo de H-3, son 9.9 y 10.9 Hz, respectivamente (Figura 33).

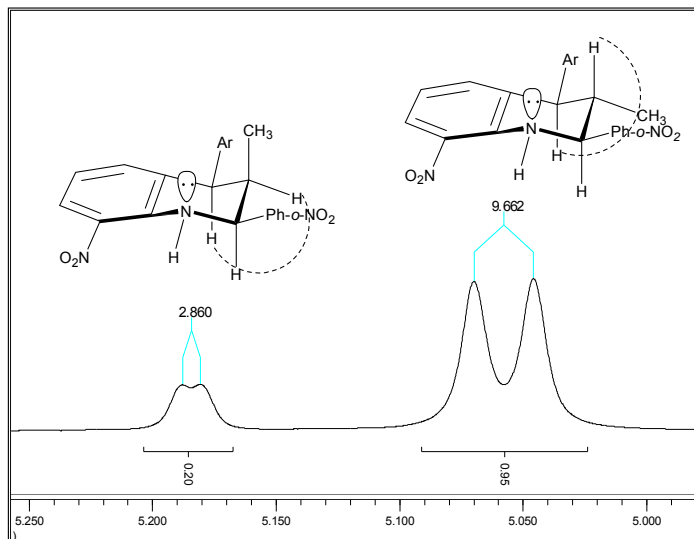
**Figura 33.** Constantes de acoplamiento *aa* entre los protones 2-H y 3-H, y el 3-H con el 4-H de la THQ **1**.



El desdoblamiento para este sistema AMX fue observado en toda la serie, sin embargo el aspecto diastereoselectivo de la reacción no fue presentado para algunas de las THQ **4** y **5**, obteniéndose el otro estereoisómero en la masa de reacción y finalmente como mezclas inseparables, confirmadas por las señales registradas en <sup>1</sup>H-RMN (Figura 34).

<sup>73</sup> BREITMAIER, Eberhard. "Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry". Third ed., JOHN WILEY & SONS, Germany, 2002, 43-46.

**Figura 34.** Isómeros mayoritario y minoritario de la THQ **4**.

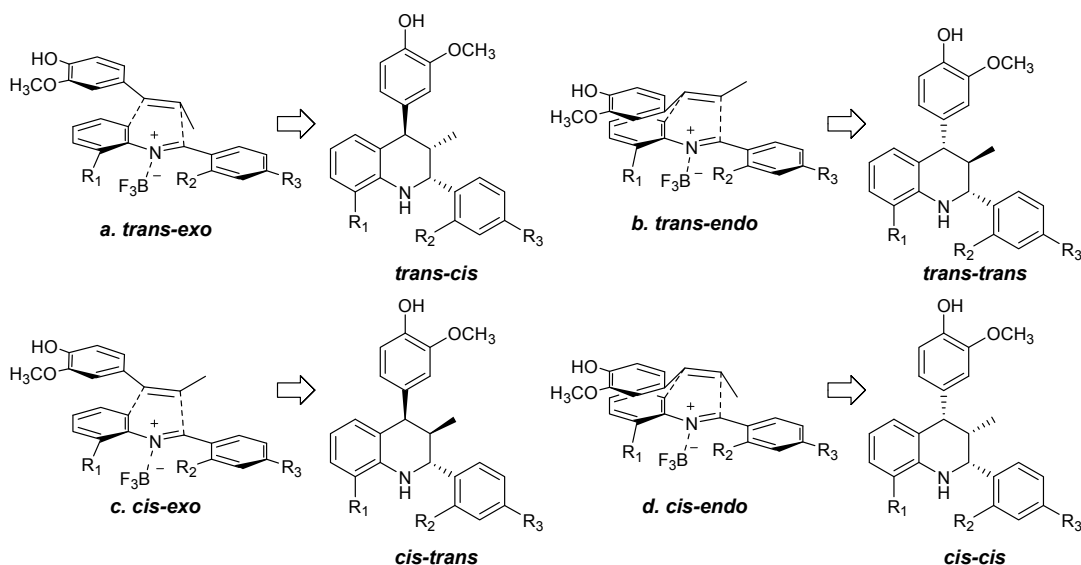


Los resultados obtenidos en RMN para las moléculas **4** y **5** nos lleva a enfatizar en las posibles rutas por las cuales se puede llevar a cabo la cicloadición.

El transcurso de la síntesis mediante un mecanismo concertado, disminuye la probabilidad de la formación de un estereoisómero, puesto que según el principio “*cis*”, tanto el dieno como el dienófilo mantendrían la configuración inicial en el cicloaducto formado.

Teniendo claro que se parte de una mezcla de isómeros geométricos como el *cis/trans*-isoeugenol (9:86), en principio, se esperaría la obtención de dos moléculas (caso **a** y caso **b**) correspondientes al aporte de la configuración *trans* mayoritaria (caso **b**), de cuatro probables con estereoquímica diferente. Esto debido a la hipotética conformación *endo/exo* que puede adquirir el heterociclo (Figura 35).

**Figura 35.** Diastereoisómeros esperados en la cicloadición de las nuevas THQ.



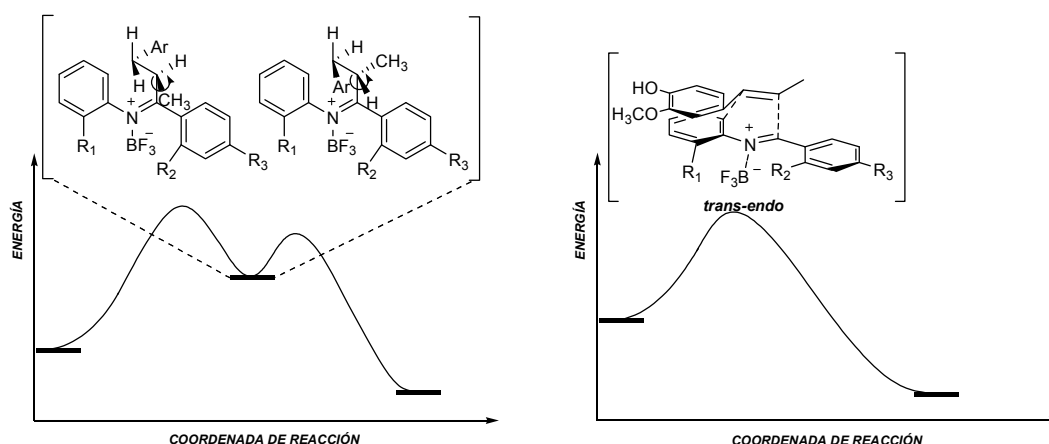
Mediante el análisis topográfico mostrado en la figura anterior, se puede observar la forma cómo cada uno de los precursores se acercan en el plano para formar el cicloaducto (casos **a-d**). De estos compuestos obtenidos a través de un solo paso, se puede concluir que la molécula sintetizada finalmente, en casi toda la serie para cada una de las probables cicloadiciones, es debido a un acercamiento *trans-endo* (caso **b**) entre el dieno y el dienófilo, orientando el sustituyente más voluminoso del alqueno hacia la ubicación del nuevo enlace  $\pi$  y dando lugar un isómero *trans-trans*. Con esto se comprueba lo que se conoce como la regla empírica “Alder” o también llamado principio “endo” y se hace mención a la eficacia de la reacción, su regio- y estereoespecificidad, lográndose obtener un único compuesto en la mayoría de las reacciones. Aquí cabe notar que en este principio existen excepciones donde se forman formas “exo” como productos mayoritarios.

La presencia de otro diaestereoisómero minoritario para el caso de las THQ **3**, **4** y **5** hace pensar, que o la reacción concertada da un isómero *trans-cis*, formado vía un acercamiento *trans-exo* (caso **a**), o la reacción no posee características de una cicloadición concertada.

Cabe subrayar que la reacción de Povarov ha sido estudiada como una reacción de dos etapas mediante la cual se presenta un estado de transición dependiente de la presencia de dos regiones cargadas.<sup>58</sup> Por tanto, la cualidad de reacción concertada para la cicloadición entre la N-aril aldimina y el isoeugenol sería poco apropiada.

La aparición de dos diaestereoisómeros puede ser posible debido a que la reacción ocurre vía formación de un intermediario. Según estudios realizados hacia la elucidación del mecanismo de la reacción de DA, se proponen tres posibles rutas de las cuales dos de ellas ocurren en dos etapas, generando un intermediario ya sea birradical o zwitter-ión.<sup>39,40</sup> En el momento de presentarse el intermediario, se puede concebir una libre rotación alrededor del enlace simple C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, orientando los sustituyentes hacia posiciones definidas después del cierre de anillo (Figura 36). De igual forma que la reacción concertada, este tipo de cicloadición en dos pasos puede presentar estereoselectividad luego no se puede excluir “*a priori*” la obtención de un solo compuesto como producto final de reacción. Es decir que si en el intermediario se lleva a cabo el cierre de anillo con mayor rapidez que la rotación del enlace, se obtendrá un único diaestereoisómero como producto, a diferencia de esto si la rotación ocurre más rápido que la ciclación, la orientación específica de los sustituyentes se pierde.

**Figura 36.** Perfiles energéticos de los posibles mecanismos de la reacción de DA.



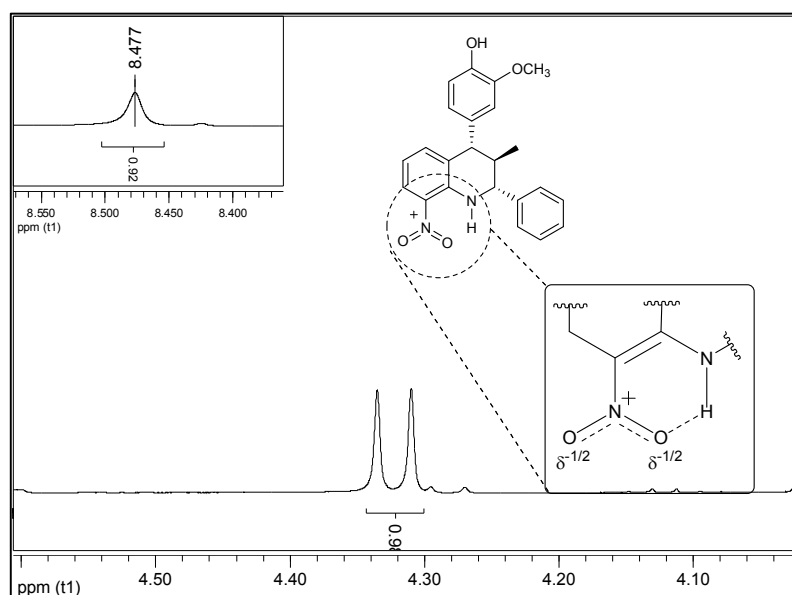
Manteniendo los aspectos teóricos del mecanismo y los conocimientos de la metodología, es claro pensar que la dirección de la reacción tiene como característica la formación de un estado de transición y de algunos intermediarios, sobre el cual se puede retener la configuración del dienófilo o puede haber una inversión gracias a la rotación del enlace. Con la obtención de uno de los isómeros en la mayoría de las reacciones se comprueba la diastereoselectividad de la herramienta empleada.

Las dos reacciones para las cuales se da la formación del otro isómero de las moléculas **3**, **4** y **5**, exhiben una característica común, poseen un potente GEA como el NO<sub>2</sub> en el benzaldehído en posiciones *orto* y *para*, el cual finalmente quedará anclado al C-2 del anillo tetrahydroquinolínico, además del NO<sub>2</sub> presente en el C-8, proveniente de la *o*-nitroanilina. Esto nos permite indagar sobre la naturaleza química de sustituyentes provenientes tanto del

benzaldehído como de la anilina puesto que solo el efecto de los dos grupos NO<sub>2</sub> en la aldimina formada logran, de alguna forma, estabilizar el estado de transición, admitiendo la posible rotación del enlace C-C y logrando orientar los sustituyentes ya sea en posición *ae* o *aa* (Figura 34) (experimentalmente por <sup>1</sup>H RMN no es posible determinar estas posiciones relativas puesto que las *J* para estas dos orientaciones tienen valores similares) correspondiente a los valores de las constantes de acoplamiento mostrados.

Dejando claro el modo de ciclación por el cual se pudo llevar a cabo la cicloadición, otro de los aspectos experimentales a destacar en la estructura, influenciado por la presencia del GEA en la posición C-8 del anillo tetrahidroquinolínico, es el desplazamiento a campos bajos del protón correspondiente al NH de la tetrahidroquinolina como un efecto del ambiente químico al cual se ve sometido debido a la presencia de grupos como el NO<sub>2</sub> (Figura 37).

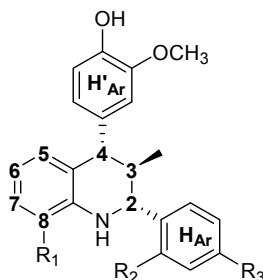
**Figura 37.** Efecto del grupo NO<sub>2</sub> presente en la posición C-8 sobre el NH de la THQ 2.



En la figura 28, se observa la presencia de una señal correspondiente al NH de la THQ 1, la cual se encuentra a 4.05 ppm como una señal solapada por la doblete del protón 2-H. Cuando se introduce un GEA en la posición C-8 de la molécula, la señal del NH aparece en regiones de mayores frecuencias (8.20-8.90 ppm) debido a la desprotección del núcleo del H perteneciente al heteroátomo del anillo de la THQ. Esto por efecto de fuerzas intramoleculares entre el GEA (NO<sub>2</sub> o CN) y el NH, esta característica espectral se presenta para todas las moléculas. Todos los resultados

correspondientes a RMN son coherentes en la obtención de los compuestos esperados (ver anexos) y las señales registradas en cada una de las moléculas justifican la presencia de los H y C de cada compuesto (Tabla 8).

**Tabla 8.** Registros espectrales en  $^1\text{H}$  RMN de las 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**1-8**).



<i>Desplazamientos químicos (<math>\delta</math>, ppm), multiplicidad y constante de acoplamiento (<math>J</math>, Hz).</i>									
THQ	NH	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	3-CH <sub>3</sub>
<b>1</b>	4.06, br. s	4.14, d, $J = 9.9$	2.17, m.	3.70, d, $J = 10.9$	6.49, br. d, $J = 7.9$	6.97, 't', $J = 7.2$	6.54, d, $J = 7.2$	6.59, d, $J = 7.3$	0.56, d, $J = 6.5$
<b>2</b>	8.47, br. s	4.32, d, $J = 10.1$	2.40, m.	3.72, d, $J = 11.5$	6.78, br. d, $J = 8.6$	6.45, 't', $J = 7.4$	8.04, dd, $J = 8.6, 1.0$	-----	0.62, d, $J = 6.5$
<b>3</b>	8.29, br. s	4.30, d, $J = 9.8$	2.10, m.	3.73, d, $J = 11.1$	7.88, d, $J = 8.5$	6.49, 't', $J = 7.8$	6.65, m.*	-----	0.49, d, $J = 5.8$
<b>4</b>	8.40, br. s	5.51, d, $J = 9.7$	2.22, m.	3.77, d, $J = 10.9$	7.65, d, $J = 7.7$	6.51, 't', $J = 7.7$	7.82, d, $J = 8.1$	-----	0.65, d, $J = 6.5$
<b>5</b>	8.44, br. s	4.47, d, $J = 10.1$	2.09, m.	3.74, d, $J = 11.4$	6.92, d, $J = 8.0$	6.52, 't', $J = 7.7$	8.00, d, $J = 8.6$	-----	0.64, d, $J = 6.5$
<b>6</b>	8.85, br. s	4.20, d, $J = 10.0$	2.20, m.	3.66-370, m.*	6.60, m.*	6.50, 't', $J = 7.4$	6.5, m.*	-----	0.50, d, $J = 5.9$
<b>7</b>	5.70, br. s	4.10, d, $J = 10.0$	2.00, m.	3.65, d, $J = 11.1$	6.57, br. d, $J = 8.9$	6.49, 't', $J = 7.5$	7.27, d, $J = 7.4$	-----	0.46, d, $J = 6.3$
<b>8</b>	5.58, br. s	4.36, d, $J = 9.9$	2.10, m.	3.67, d, $J = 9.4$	6.55, m.*	6.89, 't', $J = 8.0$	7.27, d, $J = 8.2$	-----	0.60, d, $J = 6.5$

<i>Desplazamientos químicos (<math>\delta</math>, ppm), multiplicidad y constante de acoplamiento (<math>J</math>, Hz).</i>							
THQ	2,6-H <sub>Ar</sub>	3,5-H <sub>Ar</sub>	4-H <sub>Ar</sub>	2-H' <sub>Ar</sub>	5-H' <sub>Ar</sub>	6-H' <sub>Ar</sub>	-OCH <sub>3</sub>
<b>1</b>	7.40, d, $J = 7.2$	7.35, 't', $J = 7.0$	7.30, d, $J = 7.1$	6.67, d, $J = 1.2$	6.86, d, $J = 8.0$	6.73, dd, $J = 8.0, 1.6$	3.80, s
<b>2</b>	7.40, m.*	7.40, m.*	-----	6.60, d, $J = 1.9$	6.91, d, $J = 8.0$	6.72, dd, $J = 8.0, 1.9$	3.85, s
<b>3</b>	6.77, d, $J = 7.3$	6.75, m.*	-----	6.79, m.*	6.79, m.*	6.29, br. d, $J = 7.7$	3.74, s

<b><u>4</u></b>	6.88, d, J = 8.0	8.02, d, J = 8.5, 7.65, 't', J = 7.4	7.49, 't', J = 7.6	6.61, br. s	6.84, d, J = 7.4	6.66, dd, J = 7.5, 1.0	3.85, s
<b><u>5</u></b>	7.64, d, J = 8.7	8.27, d, J = 8.7	-----	6.60, d, J = 1.7	6.83, d, J = 7.3	6.71, dd, J = 6.2, 1.8	3.85, s
<b><u>6</u></b>	7.38, d, J = 7.4	7.44, 't', J = 7.3	7.33, d, J = 6.9	6.72, br. s	6.78, d, J = 8.0	6.52, m.*	3.66, m.*
<b><u>7</u></b>	7.24, d, J = 8.3	6.78, d, J = 8.2	-----	6.99, d, J = 2.7	6.62, dd, J = 7.3, 1.2	6.75, dd, J = 8.3, 2.1	3.75, s
<b><u>8</u></b>	7.63, d, J = 8.5	8.27, d, J = 8.5	-----	6.55, m.*	6.71, d, J = 7.5	6.58, dd, J = 8.0, 1.8	3.85, s

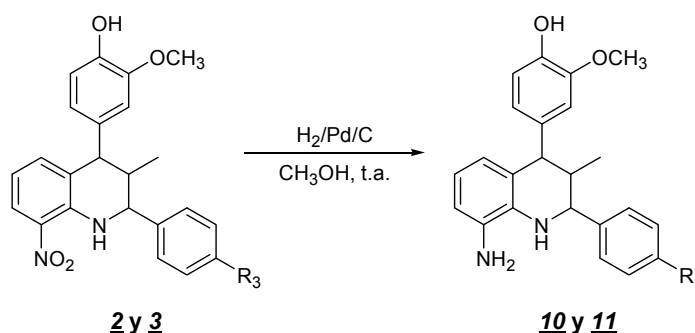
\* Señales que logran solaparse y poco definidas, relacionadas por COSY.

## 5.2. OBTENCIÓN DE LAS 8-AMINO-2,4-DIARIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS **10** y **11**

Dentro de los grupos funcionales de importancia en química orgánica se encuentran el grupo amino. Este grupo juega un papel importante en diversos sistemas moleculares debido a su actividad química y física gracias a su par electrónico libre, el cual le permite generar fuerzas de tipo inter e intramolecular al participar en moléculas de carácter biológico y polimérico.

La obtención de los derivados amino-tetrahidroquinolínicos se logró mediante la hidrogenación catalítica del grupo nitro de las moléculas **2** y **3** en presencia de hidrógeno molecular (Esquema 30).

**Esquema 30.** Reducción catalítica de las 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **2** y **3**.



La presencia de un grupo amino en la molécula, en teoría, tiende a aumentar tanto la polaridad, como algunas propiedades físicas que están relacionadas con el aumento de las fuerzas de atracción, relevantes, generadas por la interacción tipo puente de hidrógeno que logra el  $\text{NH}_2$  a nivel molecular. Esto se expresa de forma clara en los compuestos **10** y **11** (Tabla 9).

**Tabla 9.** Propiedades físico-químicas de las 8-amino-2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **10** y **11**.

THQ	R <sub>3</sub>	Estado físico	P.f. (°C)	R <sub>f</sub>	Rto. (%)
<b>10</b>	H	Verde Oscuro	237-238	0.48 <sup>b</sup>	100
<b>11</b>	OH	Verde Oscuro	154 <sup>a</sup>	0.61 <sup>c</sup>	40

<sup>a</sup> Presenta punto de descomposición.

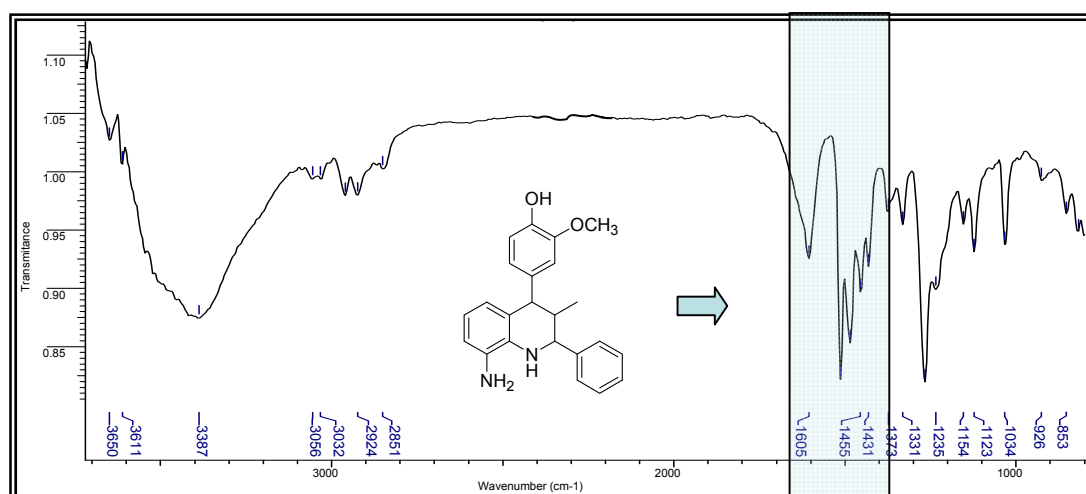
<sup>b</sup> La elusión se realizó con un sistema de solventes 2:1 acetato de etilo/éter de petróleo.

<sup>c</sup> La elusión se realizó con un sistema de solventes 3:1 acetato de etilo/éter de petróleo.

La presencia de dos grupos potencialmente oxidables, como en el caso de la THQ **11**, puede generar cierta inestabilidad a condiciones de altas temperaturas promoviendo la descomposición de la molécula. Teniendo en cuenta el aspecto físico de los aminoderivados, la desaparición de un grupo cromóforo como el NO<sub>2</sub>, puede incidir notablemente en la pérdida de la coloración pasando de un rojo o naranja, moléculas **2** y **3**, respectivamente, a un verde oscuro como en el caso de los productos de reducción.

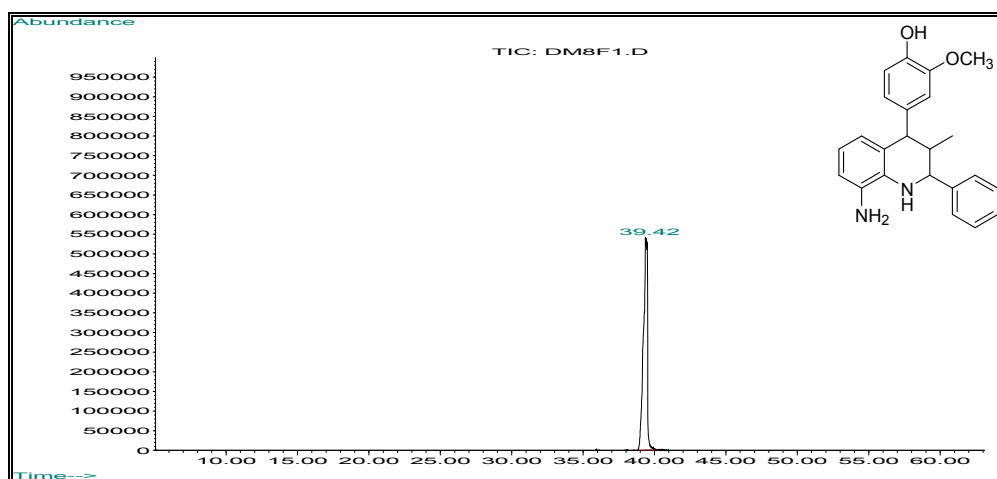
Dentro de los aspectos instrumentales para los compuestos **10** y **11**, es posible confirmar la ausencia de las bandas características a 1380 cm<sup>-1</sup> y 1570 cm<sup>-1</sup>, pertenecientes a los modos vibracionales: Vib.T.S. y Vib.T.A. respectivamente del grupo NO<sub>2</sub>. Esta implicación espectral, es consecuente con la aparición de otra banda de absorción a números de onda mayores, la cual corresponde a las Vib.T.S. y Vib.T.A. del grupo NH<sub>2</sub>. Sin embargo, la disposición del hidroxilo del guayacol y fenol, en el caso de **11**, genera una banda ancha que logra solapar estas señales de tensión nitrógeno-hidrógeno entre 3500 y 3350 cm<sup>-1</sup> (Figura 38).

**Figura 38.** Espectro infrarrojo de la 8-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **10**.

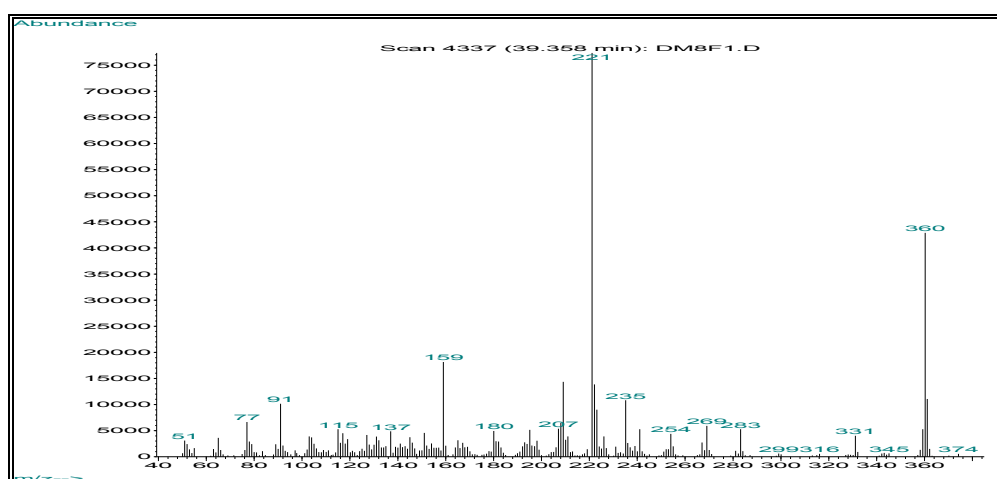


Gracias al monitoreo seguido sobre la obtención de los aminoderivados por medio de IR, se llevaron a cabo los ensayos de CG-EM. De éstos, el realizado para el compuesto **11** no fue exitoso, debido a la descomposición *in situ* que sufrió la molécula durante la corrida por el cromatógrafo. Por tanto, se presentaron una serie de señales inconsistentes con lo mostrado en CCF en la finalización de la reacción. Contrario a lo mostrado para la THQ **11**, el cromatograma obtenido de la molécula **10** expresó la pureza del producto mediante una señal a un  $t_R = 39.42$  min (Figura 39), y su respectivo patrón de fragmentación muestra la presencia del ión molecular  $m/z = 360$  uma y sus respectivos fragmentos (Figura 40, Esquema 31).

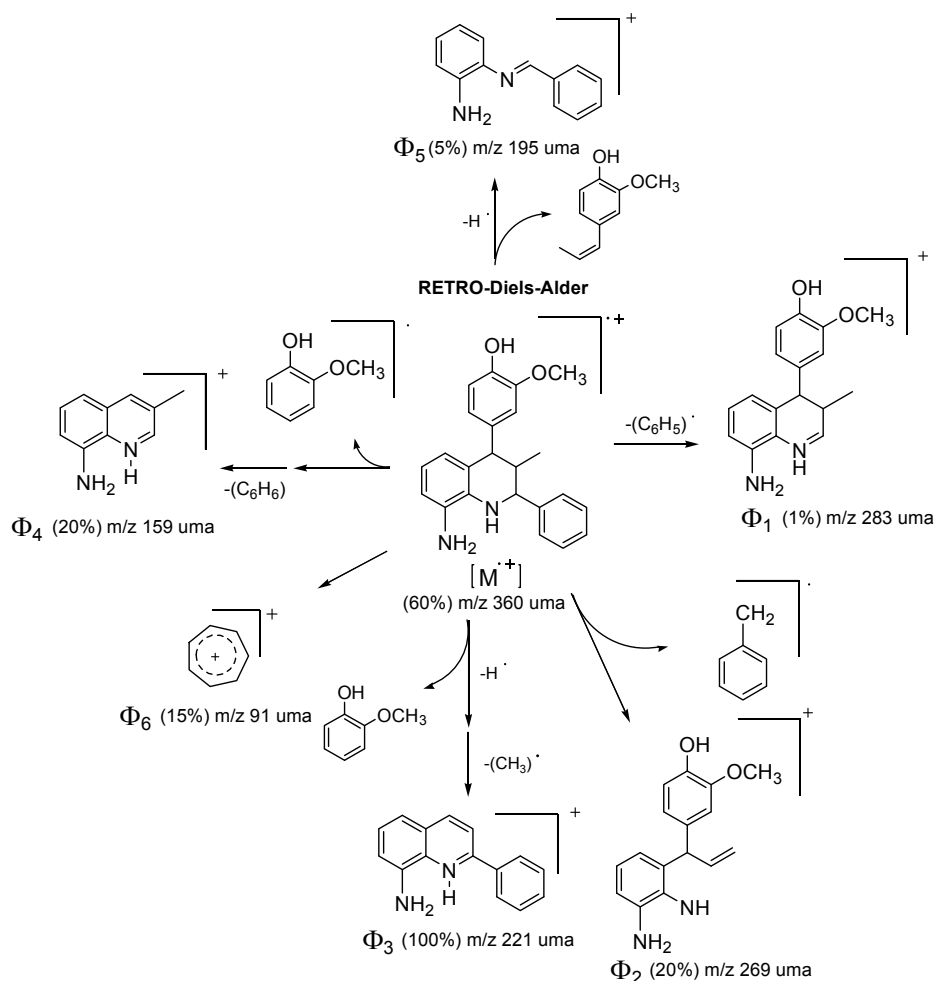
**Figura 39.** Perfil cromatográfico de la 8-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **10**.



**Figura 40.** Espectro de masas de la 8-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **10**.



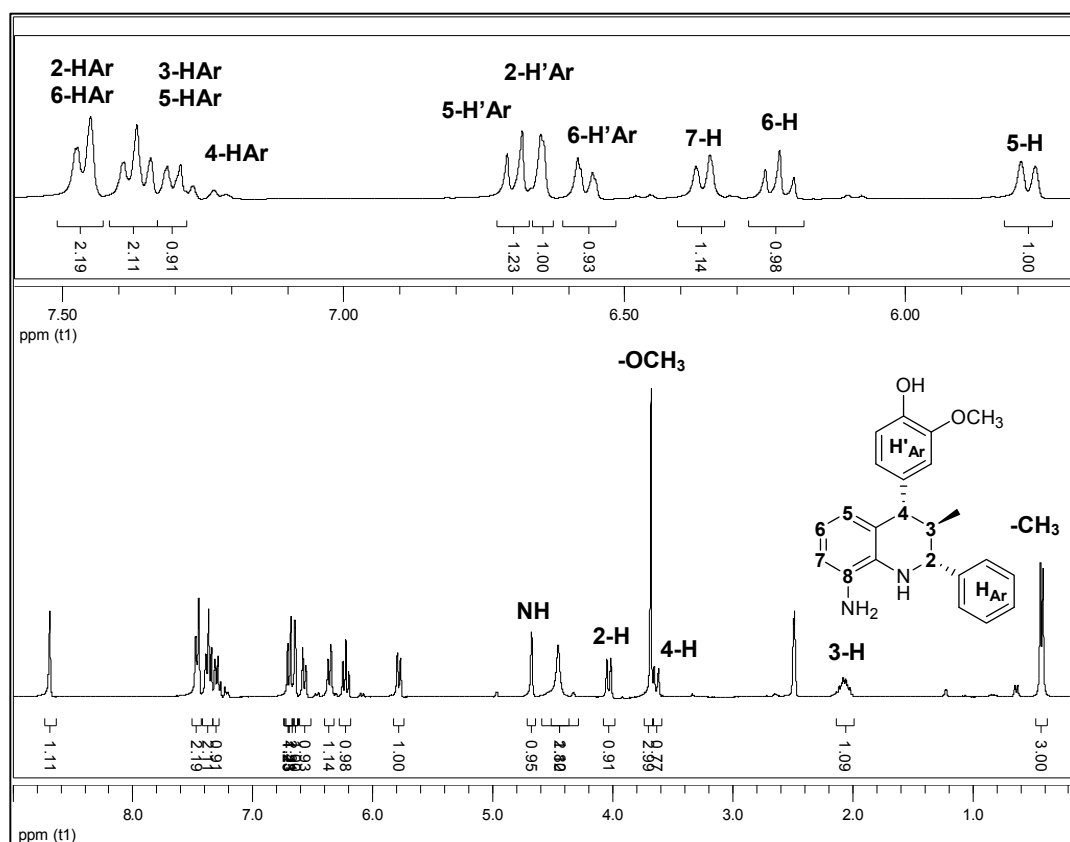
**Esquema 31.** Posible ruta de fragmentación de la THQ **10**.



Al igual que en las cicloadiciones, la fragmentación de los aminoderivados obtenidos presenta algunos iones que pueden ser asignados a determinadas estructuras lógicas. La presencia del grupo  $\text{NH}_2$  en los posibles fragmentos resultantes es consecuente con la retención de la carga en cada una de las especies propuestas. Dos de los picos más intensos pueden ser atribuidos a compuestos quinolínicos, en los cuales se puede estabilizar el sistema molecular gracias a sus aspectos aromáticos (Esquema 31).

Culminando la elucidación de las estructuras **10** y **11**, se realizaron los ensayos de RMN para determinar la consistencia en la regio- y estereoquímica de la molécula (Figura 41).

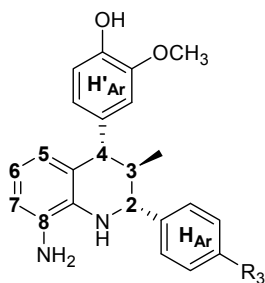
Figura 41. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN para la 8-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **10**.



Según el espectro, se observa un corrimiento hacia campos altos de las señales generadas por los protones 5-H y NH, 5.78 y 4.67 ppm, respectivamente, que inicialmente aparecían a valores mayores de ppm, debido a la presencia del grupo  $\text{NO}_2$  (del compuesto **2**) donde era permisible la desprotección de estos dos núcleos.

Durante la transformación química de cada una de las nitro-tetrahidroquinolinas, se mantuvo la conformación espacial de la molécula, presentando constantes de acoplamiento  $aa$  tanto para **10** como para **11**,  $J_{aa} = 10.9$  Hz, 4-H y  $J_{aa} = 9.9$  Hz, 2-H. A su vez se identificó otro diastereoisómero por medio de RMN  $^1\text{H}$ , presentando los acoplamientos característicos para la THQ **11**. La asignación de los protones para ambas moléculas **10** y **11** se confirmó mediante espectros 2D como COSY y HSQC, disponibles en la lista de anexos.

**Tabla 10.** Registros espectrales en  $^1\text{H}$  RMN de las 8-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**1-8**).



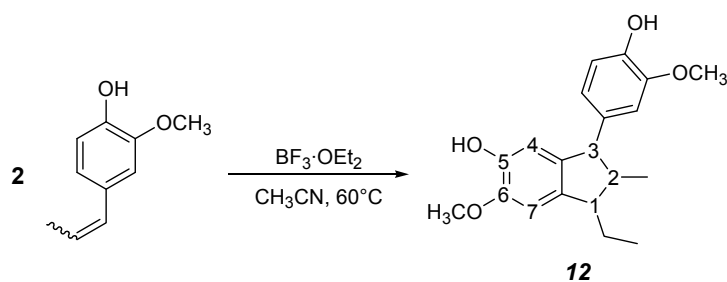
<i>Desplazamientos químicos (<math>\delta</math>, ppm), multiplicidad y constante de acoplamiento (<math>J</math>, Hz).</i>									
THQ	NH	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	NH <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>
<b>10</b>	4.67, s	4.05, d, $J=9.9$	2.01, m.	3.65, d, $J=10.9$	5.78, d, $J=7.6$	6.24, t, $J=7.6$	6.36, d, $J=7.5$	4.45, br. s	0.44, d, $J=6.4$
<b>11</b>	4.56, s	3.92, d, $J=9.9$	1.95, m.	3.61, d, $J=10.9$	6.77, d, $J=7.6$	6.21, t, $J=7.6$	6.35, d, $J=7.3$	4.46, br. s	0.42, d, $J=6.5$

<i>Desplazamientos químicos (<math>\delta</math>, ppm), multiplicidad y constante de acoplamiento (<math>J</math>, Hz).</i>							
THQ	2,6-H <sub>Ar</sub>	3,5-H <sub>Ar</sub>	4-H <sub>Ar</sub>	2-H' <sub>Ar</sub>	5-H' <sub>Ar</sub>	6-H' <sub>Ar</sub>	-OCH <sub>3</sub>
<b>10</b>	7.38, d, $J=6.9$	7.37, t, $J=6.9$	7.04, d, $J=7.3$	6.65, d, $J=1.3$	6.69, d, $J=7.9$	6.58, dd, $J=8.0, 1.8$	3.69, s
<b>11</b>	6.77, d, $J=8.4$	7.25, d, $J=8.4$	-----	6.64, d, $J=1.3$	6.70, d, $J=7.9$	6.55, dd, $J=8.0, 1.6$	3.69, s

### 5.3. OBTENCIÓN DEL AUTO-CICLOADUCTO DEL ISOEUGENOL COMERCIAL CATALIZADA POR $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .

Durante la realización de la reacción IDA de tres componentes, se observó la formación de un subproducto, dímero cíclico del isoeugenol (ver p. 35). Este hecho muy interesante nos motivó estudiar el comportamiento del mismo isoeugenol en las condiciones ácidas hacia síntesis efectiva del diisoeugenol (1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol) **12** (Esquema 32).

**Esquema 32.** Síntesis del diisoeugenol, **12**, a partir del isoeugenol comercial.



Antes de discutir nuestros resultados al respecto, es necesario recordar que la cualidad del isoeugenol para actuar tanto de dieno como dienófilo ha llevado al estudio de su capacidad de dimerización, obteniéndose algunos compuestos de interés como moléculas **2**, **3** (Figura 2) y **7** (Figura 3), sin olvidar algunas propiedades biológicas relevantes que se les han atribuido.<sup>7,13</sup>

Sin embargo, el estudio sintético de estos compuestos no es muy amplio, algunos reportes hacen referencia a la formación de ciclopentanos, ya sea de carácter benzofusionado, como es el caso del indano,<sup>74</sup> o algunos ciclopentanos polifuncionalizados.<sup>75</sup>

La síntesis de anillos de cinco miembros, en presencia de complejos, ácidos de Lewis y compuestos con capacidad oxidante, corresponde formalmente a una cicloadición [3+2], presentando estados de transición tanto radicalarios como especies cargadas.<sup>76</sup>

La formación de indanos como productos finales de una cicloadición [3+2], empleando unidades fenilpropanoides, ha involucrado la obtención de derivados de algunos compuestos naturales como el isosafrol (**50**), el cual en condiciones ácidas, forma benzocarbociclos de cinco eslabones (**51**) y con

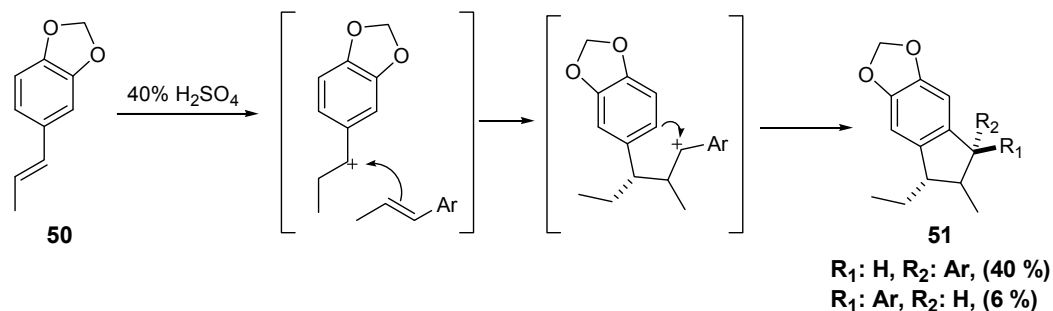
<sup>74</sup> ANGLE, Steven R. and ARNAIZ, Damian. "Formal [3+2] Cycloaddition of Benzylic Cations with Alkenes". *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5937-5947.

<sup>75</sup> TROST, Barry M.; SEOANE, P.; MIGNANI, S. and ACEMOGLU, M. "A Stereocontrolled Cyclopentenone Synthesis via Cycloaddition". *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7487-7500.

<sup>76</sup> MARCH, Jerry. "Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms, and Structure". FOURTH ed., John Wiley & Sons, New York, **1992**, 852-854.

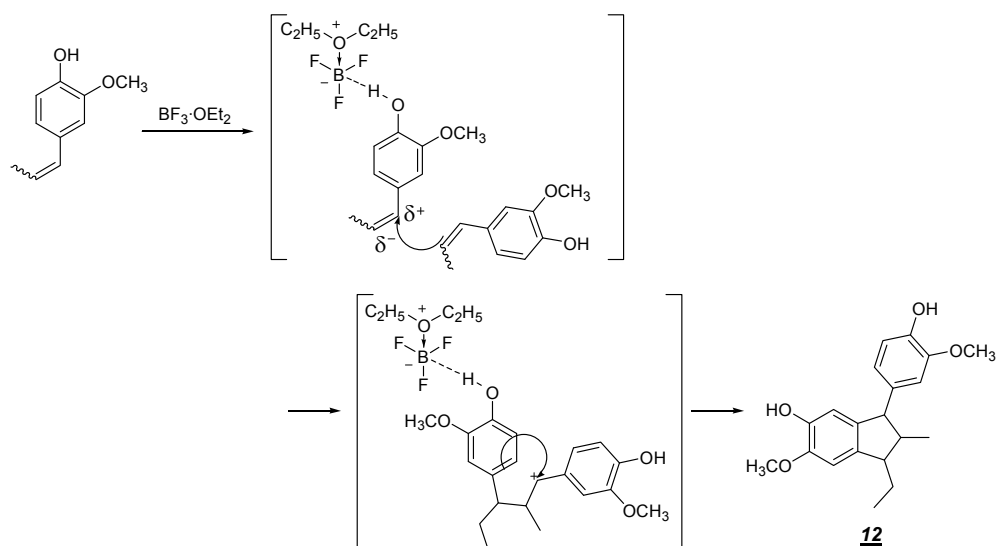
otros alquenos aromáticos. En esta investigación se propone un mecanismo para las reacciones que sufre el *E*-isosaflol (Esquema 33).<sup>77</sup>

**Esquema 33.** Cicloadición [3+2] del *E*-isosaflol (**50**) con unidades fenilpropanoides.



En 1981, Herfried y Gabrielle reportan a través de una patente la síntesis del diisoeugenol, empleando cloruro de hierro (III) (FeCl<sub>3</sub>) en medio ácido, como un subproducto de la reacción de dimerización hacia la obtención del dehidroisoeugenol (**3**) (Figura 2).<sup>78</sup> Según la obtención del diisoeugenol por medios ácidos y de algunos análogos estructurales, se propone un mecanismo en función de los estudios realizados sobre este tipo de aductos y los parámetros de reacción (Esquema 34).

**Esquema 34.** Posible mecanismo para la auto-ciclocondensación [3+2] del *cis/trans*-isoeugenol empleando BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> como AL.



<sup>77</sup> MaCmILLAN, J.; MARTIN, I. L.; MORRIS, D. J. "Tricyclic dimers of propenylphenyl ethers-I NMR and stereochemistry". *Tetrahedron*. **1969**, 25, 905-914.

<sup>78</sup> GRIENGL, H. and FOIDL, G. "PROCESS FOR MAKING DERIVATIVES OF DIMERS OF ISOEUGENOL". United State Patent. 4,256,764, **1981**.

La prominente interacción entre el ácido de Lewis y el grupo fenólico de una unidad fenilpropanoide fue propuesto inicialmente por Angle y Arnaiz en 1992.<sup>76</sup>

Las características físico-químicas, encontradas experimentalmente para el indano **12**, muestran la afinidad con sistemas de disolventes levemente polares y punto de fusión elevado, el rendimiento de la reacción es bueno comparado con la obtención como subproducto (no especificado) realizada por Herfried y colaboradores.<sup>78</sup>

**Tabla 11.** Propiedades físico-químicas del diisoeugenol.

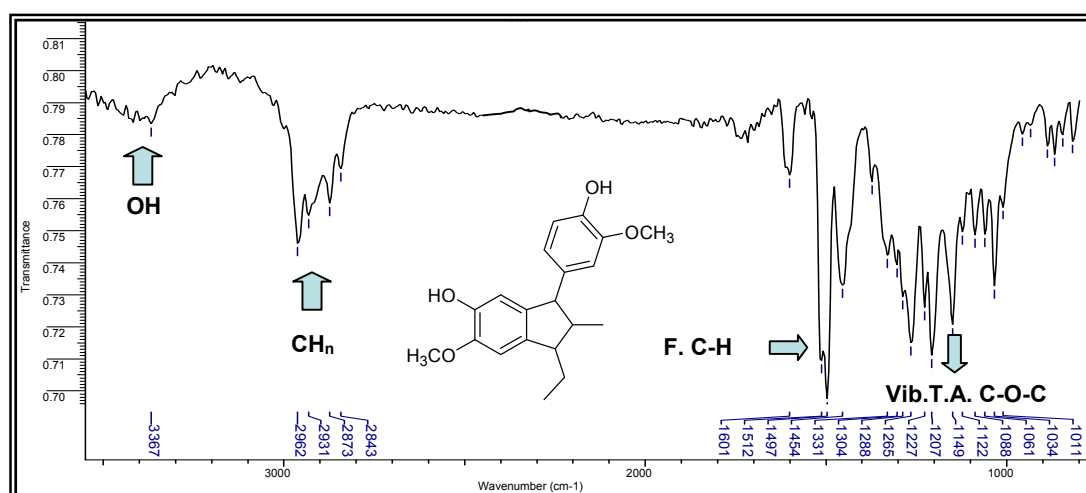
	<i>P.M*</i> . (g/mol)	<i>Estado Físico</i> (Sólido)	<i>P.f.</i> (°C)	<i>R<sub>f</sub>**</i>	<i>Rto.</i> (%)
<b>12</b>	328.40	Blanco	185-186	0.59	78

\* Peso molar calculado.

\*\* La elusión se realizó con un sistema de solventes 2:1 éter de petróleo/acetato de etilo.

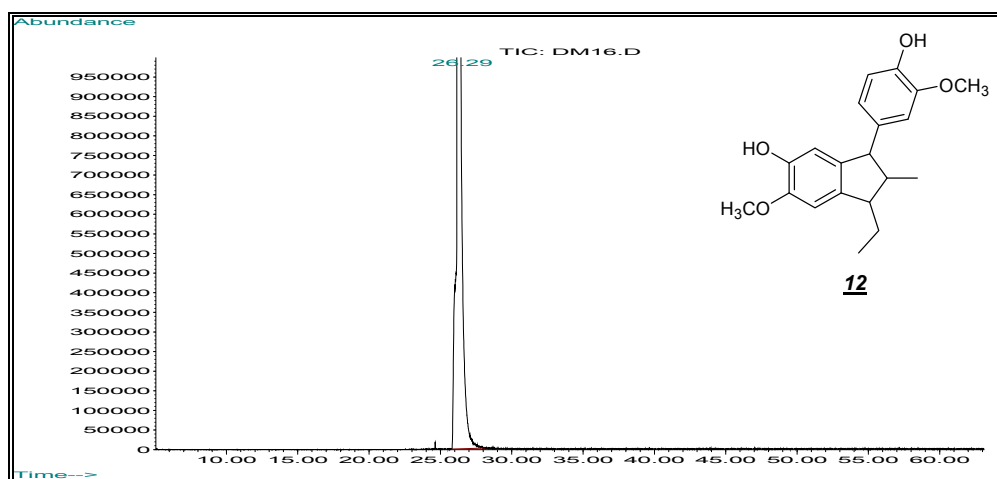
Los análisis del espectro IR realizado para el diisoeugenol, muestran las respectivas bandas comunes de los compuestos orgánicos entre 3100 y 2750  $\text{cm}^{-1}$ . Por otro lado, a diferencia de las THQ que no presentan carbonos metilénicos en su estructura, la molécula **12** exhibe una absorción a 2931  $\text{cm}^{-1}$  y una a 2843  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión asimétrica (Vib.T.A.) y simétrica, respectivamente, del átomo de H. Así mismo, en la región de 1497  $\text{cm}^{-1}$  aparece una banda delgada y pronunciada, atribuida a la flexión (F.) del C-H. Algunos sustituyentes del carbociclo, presentan sus modos vibracionales particulares a 3367  $\text{cm}^{-1}$  para el OH y 1149  $\text{cm}^{-1}$  en el caso del  $\text{OCH}_3$  (Figura 42).

**Figura 42.** Espectro de IR para el diisoeugenol **12**.

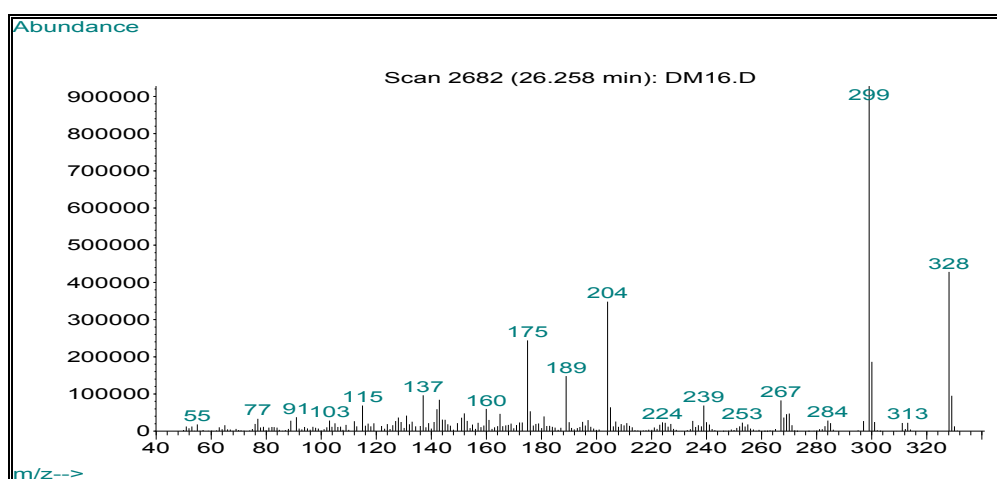


Posterior a la verificación de la presencia de los grupos funcionales de la molécula, se realizaron los ensayos de CG-EM mostrando una sola señal en el cromatograma a un  $t_R = 22.29$  min (Figura 43), comprobando la pureza del producto final obtenido. Según el barrido realizado al respectivo tiempo de retención, se obtuvo favorablemente el ión molecular con  $m/z = 328$  uma (Figura 44), correspondiente a la masa de un dímero del isoeugenol, el cual tuvo una fragmentación con tendencia aromática presentando pérdidas de fragmentos característicos del indano **12** como la pérdida inicial de 29 unidades de masa, la cual puede ser atribuida a la eliminación del etano como radical.

**Figura 43.** Perfil cromatográfico del diisoeugenol **12**.

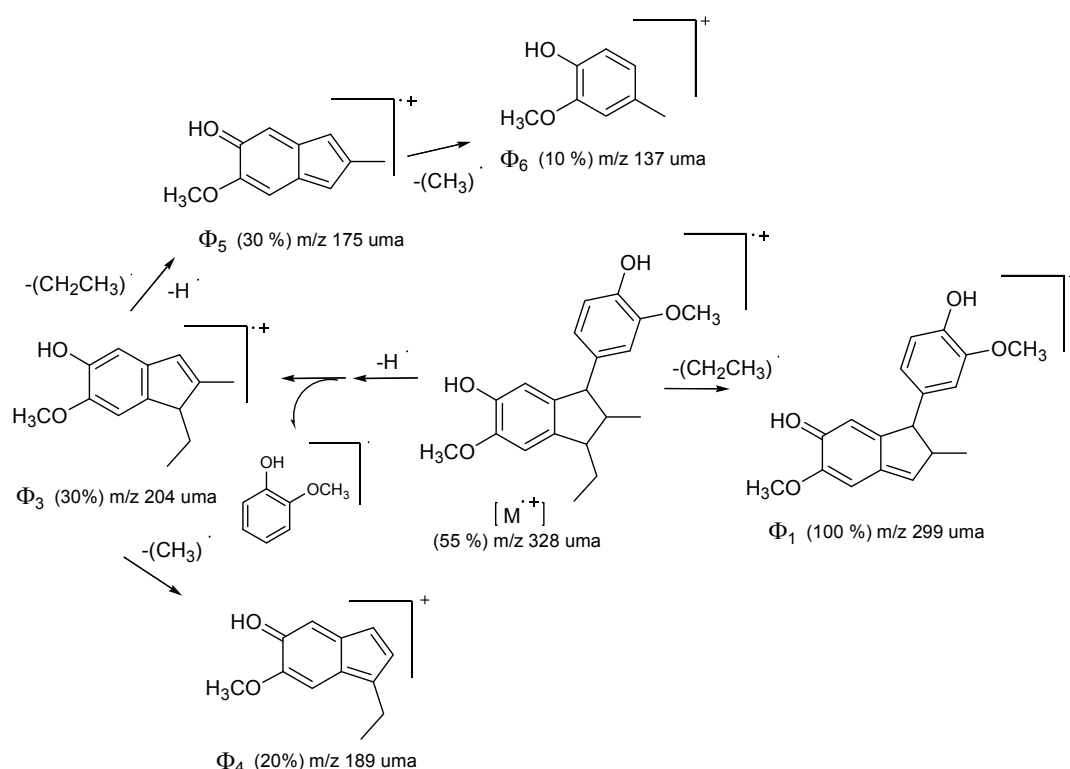


**Figura 44.** Patrón de fragmentación del diisoeugenol **12**.



Según el fragmentograma, se pueden asignar estructuras básicas correspondientes a pérdidas lógicas que sufren tanto el ión molecular como algunos de las señales de mayor aporte a la corriente iónica total. Al igual que para las THQ, las especies químicas que representan los respectivos picos, sugieren la presencia del anillo del benceno como parte del fragmento. Esto explica la tendencia del tamaño de las señales hacia una disminución en su intensidad (Esquema 35).

**Esquema 35.** Posible ruta de fragmentación para el diisoeugenol 12.

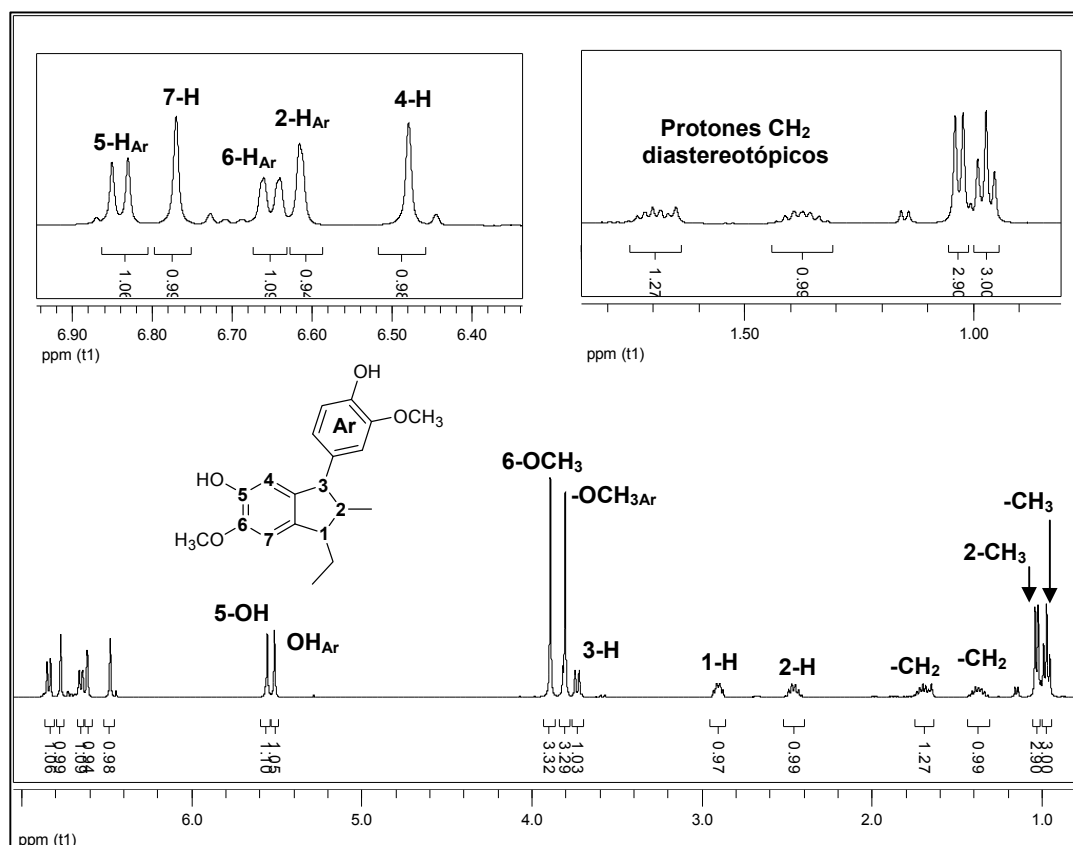


Según la posible ruta de fragmentación, se asumen rupturas consecutivas obteniéndose como IPB la estructura correspondiente al fragmento  $\Phi_3$ , la cual mantiene la característica aromática del sistema. Las señales de menor intensidad corresponden a valores de m/z consistentes con el compuesto esperado.

Encaminados a elucidar la estructura del compuesto, se llevaron a cabo los respectivos análisis de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$ , encontrando aspectos que correlacionan las multiplicidades presentadas con la estructura del compuesto (Figura 45). A campos altos, aparecen dos señales consistentes con la presencia de los dos grupos metilos, uno de ellos anclado directamente al indano, 2- $CH_3$ , y otro expresado como una tripleta debido a

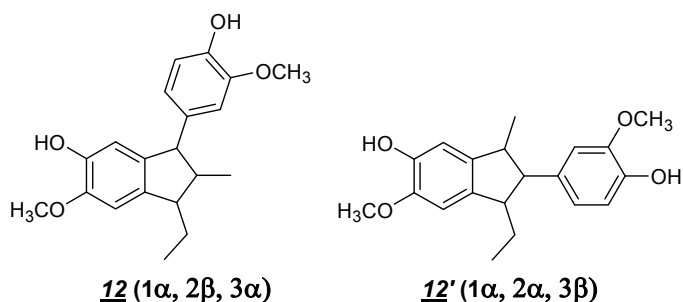
que hace parte de la cadena de dos carbonos (grupo etilo) en la posición C-1 del anillo. Señales representativas como los multipletes a 1.38, 1.70, 2.45 y 2.90 ppm, conduce a la confirmación de la estructura del cicloaducto **12**, el cual a su vez define la presencia de cada uno de sus sustituyentes como en el caso del OH en el C-5 a 5.51 ppm y el OH del arilo a 5.56 ppm.

**Figura 45.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN para el diisoeugenol **12**.



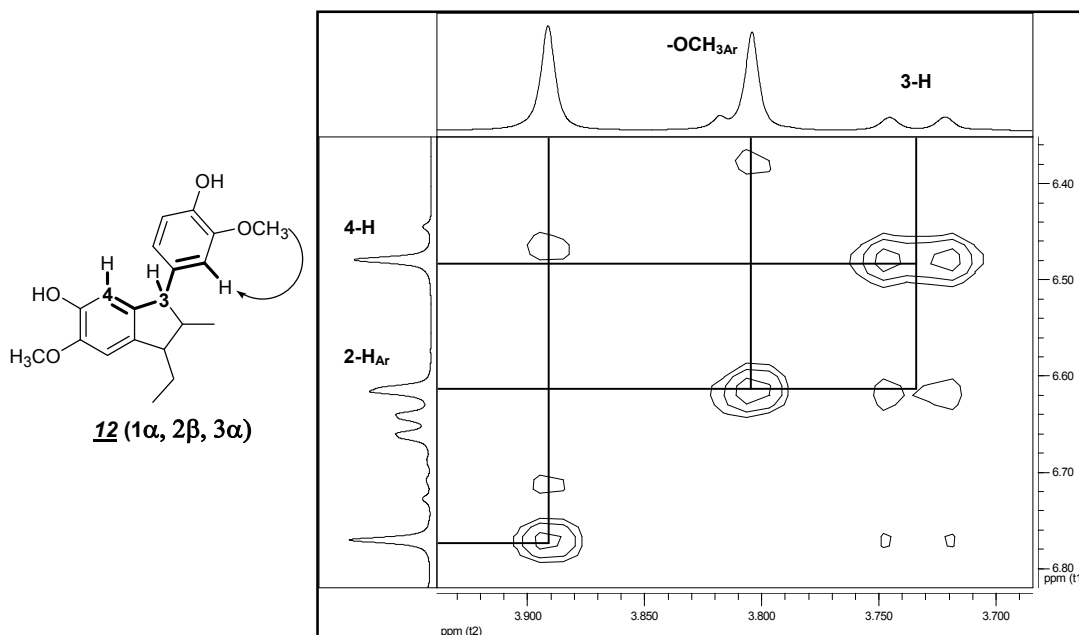
Todos los protones fueron asignados con la ayuda de espectros 2D, como COSY, HMQC y HMBC, donde se definió la regio- y estereoquímica de la molécula. La cicloadición es clasificada inicialmente según el aspecto regioselectivo, debido a la posible obtención de dos estructuras isoméricas (moléculas **12** y **12'**) para la cicloadición (Figura 46).

**Figura 46.** Estructuras probables para la cicloadición del isoeugenol.



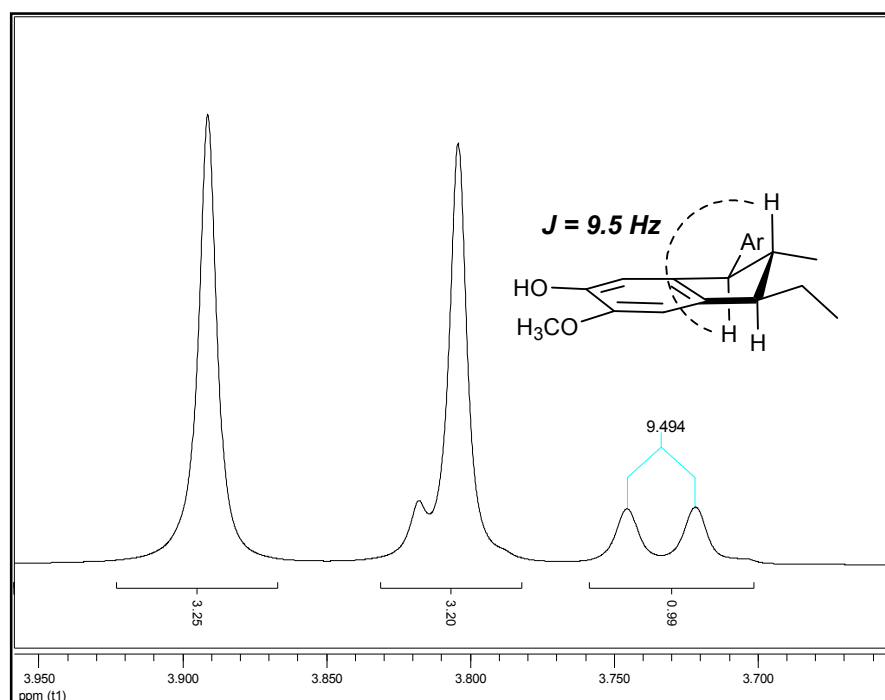
Según las señales registradas en COSY, se vislumbran algunos acoplamientos tipo **w**, los cuales comprometen el arreglo molecular como una cicloadición hacia la estructura (**1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$** ). Los protones 3-H y 4-H resuenan generando una señal con intensidad apreciable, a diferencia de la interacción entre los núcleos de 2-H y 2-H<sub>Ar</sub> (el cual como se observa acopla claramente con el -OCH<sub>3</sub><sub>Ar</sub>, que a su vez, había sido definido anteriormente a mayor campo que el 6-OCH<sub>3</sub>) que se registra débilmente, pero que indica la posición del grupo 4-hidroxi-3-metoxifenilo en el C-3 (carbono tres) (Figura 47). Este modo de cicloadición puede ser sustentado mediante la posible distribución de la densidad de carga en el precursor, según los mecanismos propuestos ya mencionados.

**Figura 47.** Acoplamientos w, según la cicloadición (**1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$** ) para el isoeugenol.



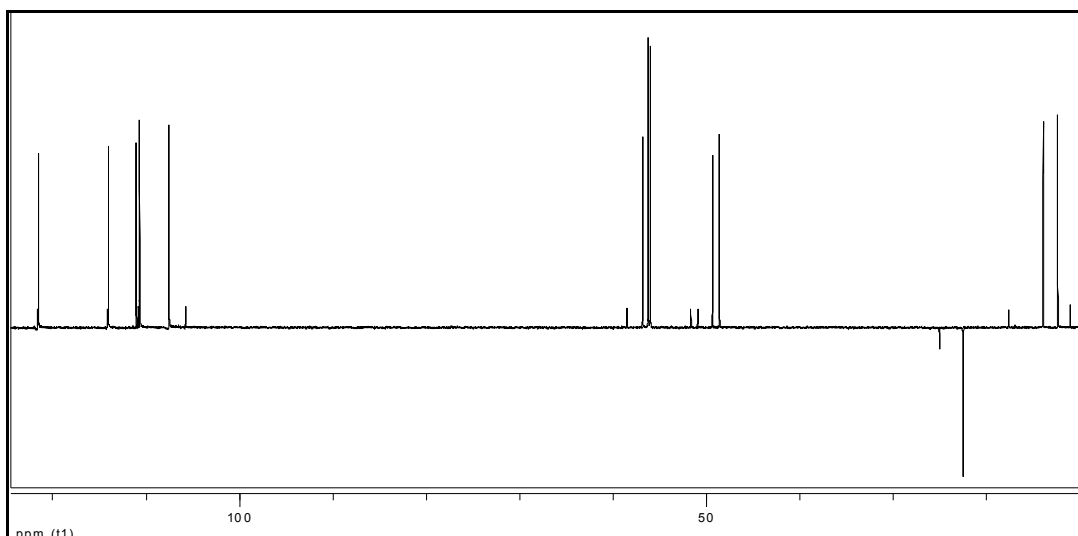
Teniendo claro el modo de cicloadición (regio-específica) para el indano **12**, se consigue concluir sus aspectos diastereoselectivos, debido a la formación de los tres nuevos centros estereogénicos formados. Mediante las señales registradas por RMN  $^1\text{H}$ , se consiguen valores de las constantes de acoplamiento propios de un sistema con disposición *aa* en la conformación sobre, más estable para el anillo saturado de cinco miembros. Además comparando los valores de estas *J* entre 2-H y 3-H, para el ciclo de cinco eslabones del indano, y protones 4-H y 3-H, para el anillo de seis de la THQ, se observa una disminución de aprox. 2 Hz en función de la disminución del tamaño del anillo, lo cual es consecuente con lo reportado en la literatura para acoplamientos vecinales  $\text{HH}^{74}$  (Figura 48).

**Figura 48.** Registro del acoplamiento *aa* entre 2-H y 4-H para **12**.



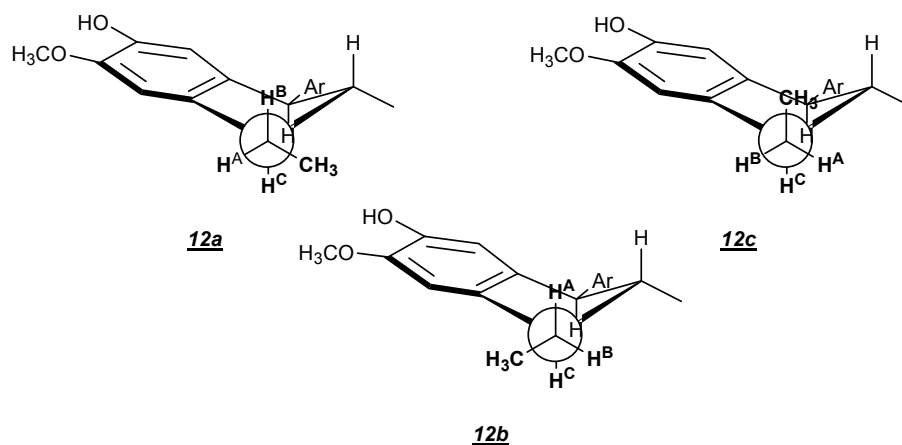
La cadena alquílica anclada al C-1 puede observarse como una tripleta a 0.97 ppm que, a su vez, es soportada por los registros de DEPT 135 realizados, el cual presenta una señal en fase negativa correspondiente al grupo metilénico de esta unidad  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  (Figura 49).

Figura 49. Espectro DEPT 135 para **12**.



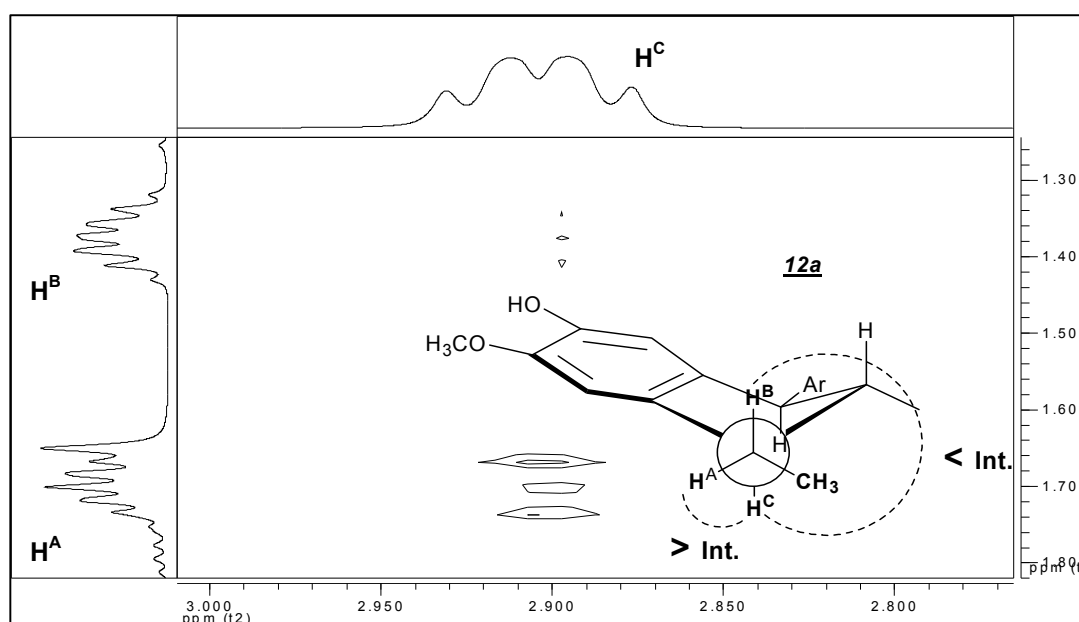
La particularidad estructural del indano **12**, presentando la unidad alquílica, incluye la aparición de dos señales multipletes a 1.31 y 1.65 ppm que fueron asignadas a los dos protones del CH<sub>2</sub>. La razón, por la cual estos dos núcleos no son equivalentes y aparecen como dos señales independientes, se debe principalmente a la conformación de la molécula en función de la “libre” rotación sobre el enlace CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>. Este acoplamiento geminal hace referencia a un sistema AB, el cual se describe como un par de protones diastereotópicos donde cada uno resuena de forma diferente con el protón correspondiente al anillo, 1-H. Este grupo (CH<sup>A</sup>H<sup>B</sup>CH<sub>3</sub>), debido a la rotación, permite diferentes orientaciones de los grupos sustituyentes del carbono terminal, contribuyendo a la aparición de tres posibles conformémeros de **12** (Figura 50).

Figura 50. Posibles conformémeros de **12**.



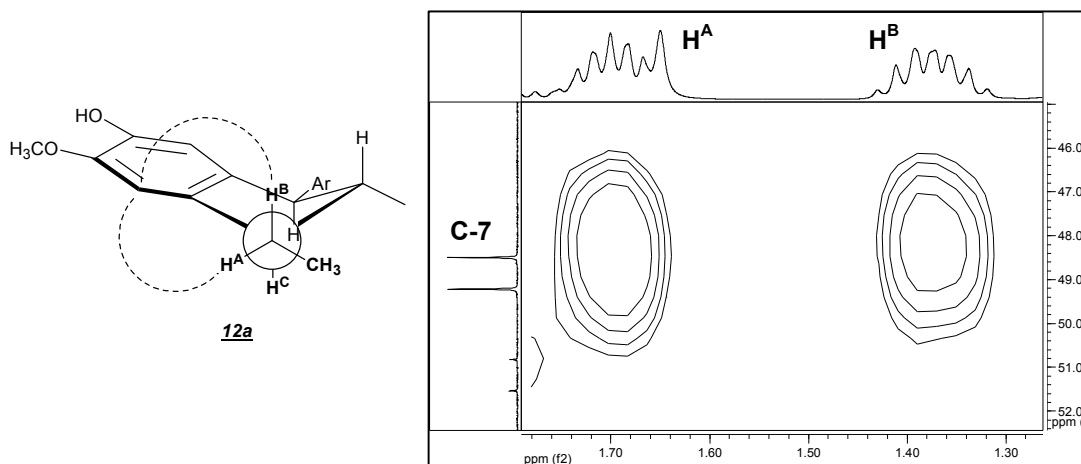
Según las señales registradas en RMN  $^1\text{H}$ , las constantes de acoplamiento en los respectivos multipletes, tienen valores promedios entre 7-8 Hz, lo cual sugiere una rotación no impedida para esta unidad y una evidencia de la no equivalencia magnética.<sup>74</sup> Empleando otros criterios experimentales como la intensidad en las señales de los espectros 2D, COSY y HMBC, se esclarece si el compuesto obtenido hace referencia a los conformeros **12a**, **12b** o **12c**. Por medio de la correlación espectroscópica, COSY, se consigue determinar que una de las interacciones entre el protón  $\text{H}^{\text{C}}$  con el protón  $\text{H}^{\text{B}}$  o  $\text{H}^{\text{A}}$ , logra ser más intensa debido a su posición relativa. Esta observación nos permite argumentar el aporte único de las estructuras **12a** y **12b** en la conformación de la molécula (Figura 51).

**Figura 51.** Acoplamiento vecinal entre los protones  $\text{H}^{\text{B}}$  y  $\text{H}^{\text{A}}$  con el protón  $\text{H}^{\text{C}}$  en **12a**.



Más sin embargo, plantear esta conformación, por medio de las señales en COSY, no excluye la estructura **12b**. La relación común entre el carbono C-7 y los dos protones debido al plano en el que se encuentra, el cual biseca el ángulo diedro formado por los protones  $\text{H}^{\text{B}}$  y  $\text{H}^{\text{A}}$ , logra ser un indicativo de la presencia del conformero **12a**, puesto que las señales son igual de intensas según el espectro de HMBC (Figura 52). Todos estos aspectos evaluados definen de forma coherente la estructura obtenida para el dímero carbocíclico de cinco eslabones del *cis/trans*-isoeugenol en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .

**Figura 52.** Acoplamiento a largo alcance entre los protones H<sup>B</sup> y H<sup>A</sup> con el carbono C-7 en **12a**.



#### 5.4. OBTENCIÓN DE LAS 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS **1**, **2**, Y **6**, Y EL DIISOEUGENOL **12**, EMPLEANDO POLIETILENGLICOL 400 (PEG 400) COMO UN MEDIO DE REACCIÓN “VERDE”.

Uno de los mayores inconvenientes hacia la clasificación de un compuesto candidato a fármaco o “*drug candidate*” en un proceso de tamizado, es la dificultad de solubilidad. Algunos cosolventes han sido empleados para aumentar la solubilidad del compuesto en agua, entre ellos se encuentran los glicoles poliméricos con pesos moleculares que van desde 200 hasta 100000 Da.<sup>79</sup> Estos sistemas de disolventes como H<sub>2</sub>O/PEG se han convertido en vehículos ideales, sin efectos colaterales en la fase preclínica *in vivo*, por medio de suministros orales e intravenosos de una amplia variedad de fármacos.<sup>80</sup> Esta especialidad del PEG en suministros farmacológicos haciendo parte soluciones en sólido y en gel, hasta del 30 % en peso o volumen, se debe exclusivamente a sus propiedades como un disolvente altamente polar, que no presenta riesgos para la salud ni el medio ambiente, baja volatilidad, no es inflamable, no tóxico y a su vez, es empleado en industrias, textiles, de cosméticos, del papel, de la madera, resinas y pinturas, entre otras.<sup>81</sup> Uno de los cosolventes más comúnmente usado en la

<sup>79</sup> BENTLEY, M. ZHAO, X. and SHEN, X. “Sterically hindered poly(ethylene glycol) alkanolic acids and derivatives thereof”. *United States Patent*, 6737505, **2004**.

<sup>80</sup> SMYTH, H.F.; CARPENTER, JR., C. P. and WEIL, C.S. “The toxicology of the polyethylene glycols” *J. Amer. Pharmaceutical Assoc.* **1950**, 35, 349-354. Tomado de: LOCKARD, S. and LEVY, R. “POLYETHYLENE GLYCOL 400 : SOLVENT AND ANTICONVULSANT?”. *Life Sciences.* **1978**, 23, 2499-2502.

<sup>81</sup> HARRIS, Milton, J. “Poly(ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications”. Plenum Press. United States of America, **1992**, 1-7.

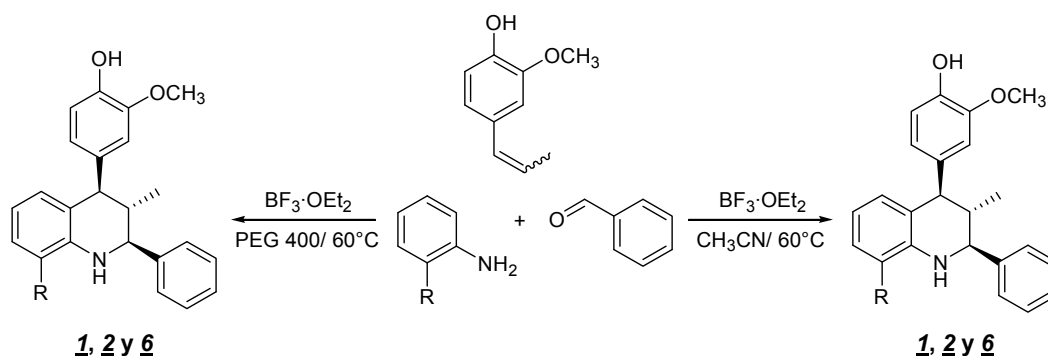
industria farmacéutica es el PEG 400 sobre el cual se han llevado a cabo estudios teóricos que ayudan a predecir la solubilidad del fármaco en el sistema H<sub>2</sub>O/PEG.<sup>82</sup>

La intención de disminuir al máximo los riesgos de toxicidad, problemas carcinogénicos, genotóxicos y respiratorios entre otros y evitar afectar el medio ambiente en cualquiera de sus expresiones, ha llevado a los químicos, en especial a los químicos orgánicos, a plantear metodologías que involucren parámetros de reacción que no atenten contra ninguno de estos aspectos. Recurrir a reacciones convergentes tipo multicomponente o reacciones tipo dominó, contribuye a una ruta sintética de mejor aceptabilidad a nivel de la química verde, al igual que el empleo de sustancias de bajo riesgo para la salud y que no genere desechos.

El uso de PEG 400 en la reacción de cicloadición [3+2] y [4+2] del presente trabajo tiene como principal objetivo plantear un medio de reacción con características favorables aplicables a los principios de la química verde.

Las consecuencias principales sobre las reacciones de cicloadición al variar el disolvente convencional (MeCN utilizado inicialmente) por el PEG 400 (Esquema 36), son la disminución en el volumen de solvente empleado y el tiempo de reacción (Tabla 12).

**Esquema 36.** Síntesis de las THQ **1**, **2** y **6** en MeCN y PEG 400.



<sup>82</sup> RYTTING, E.; LENTZ, K.; CHEN, X.; QIAN, F. and VENKATESH, S. "A Quantitative Structure–Property Relationship for Predicting Drug Solubility in PEG 400/Water Cosolvent Systems". *Pharmaceutical Research*. **2004**, 21, 237-244.

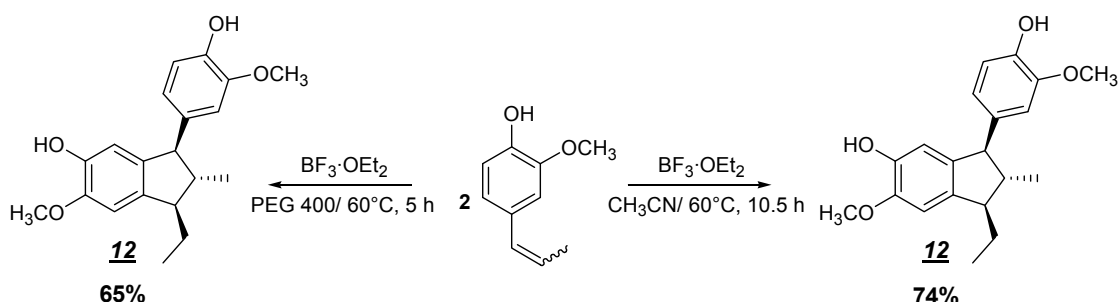
**Tabla 12.** Resultados comparativos de los medios de reacción empleados.

R	Volumen Empleado (mL)		Tiempo de Reacción (h)		Rto (%)		P.f. (°C)
	MeCN	PEG 400	MeCN	PEG 400	MeCN	PEG 400	
H	30.0	5.0	11.5	5.5	68	54	173-175
CN	30.0	5.0	11	4	86	78	219-220
NO <sub>2</sub>	30.0	5.0	14	5	90	75	241-242

A pesar de la leve disminución en el rendimiento de reacción sobre el producto final, se considera que estos resultados son excelentes puesto que por primera vez se emplea el PEG 400 en la reacción de IDA, como un medio “verde” de gran impacto ambiental.

Este comportamiento presentado para la obtención de las THQ fue consistente en la síntesis del diisoeugenol **12**, disminución en el tiempo de reacción y el volumen de disolvente empleado (Esquema 37).

**Esquema 37.** Síntesis del diisoeugenol **12**, en MeCN y PEG 400.



Existen muy pocos registros bibliográficos sobre el empleo del PEG 400 como medio de reacción en síntesis orgánica. Uno de ellos, emplea un sistema  $\text{H}_2\text{O}/\text{PEG 400}$ , el cual logra acelerar la reacción de alilación del fenóxido con bromuro de alilo.<sup>83</sup> Recientemente, se encontró que un sistema reutilizable,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DABCO}$  (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano)/PEG 400, promueve el acoplamiento cruzado en la reacción Suzuki-Miyaura.<sup>84</sup> Los polietilenglicoles han sido muy poco empleados en las reacciones de cicloadición. Más sin embargo, Engberts y colaboradores, realizaron un estudio para explicar la función de sistemas acuosos en las cicloadiciones

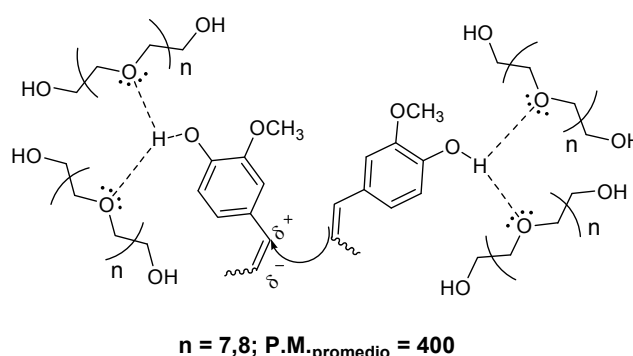
<sup>83</sup> WANG, M. and CHANG, K. "Reaction Mechanism and Kinetics of the Allylation of Phenoxide in the n-Decane/ $\text{H}_2\text{O}$ -PEG-400 System". *Ind. Eng. Chem. Res.* **1991**, 30, 2378-2383.

<sup>84</sup> LI, Jin-Heng; LIU, W. and XIE, Y. "Recyclable and Reusable  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DABCO}/\text{PEG-400}$  System for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction". *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5409-5412.

sobre las cuales emplean algunos cosolventes, como el PEG 1000, y encontraron que la viscosidad del sistema impedía la medición de los parámetros de correlación con la velocidad de segundo orden.<sup>85</sup>

Según lo planteado por Desimoni, quién clasificó las reacciones DA en función de la interacción disolvente-precursores, el empleo de PEG 400 de acuerdo con la disminución del tiempo de reacción, establece que esta metodología en PEG se clasifica como una DA tipo **A**,<sup>38</sup> en las cuales se consigue aumentar el carácter ácido del  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y lograr un efecto sinérgico en la disminución de la diferencia de energía entre los orbitales que participan en la cicloadición. Debido a su estructura, el PEG 400 se comporta con un buen aceptor de enlaces tipo puente de hidrógeno, pero no presenta cualidades de donador de este tipo de enlaces. Sin embargo, de los glicoles poliméricos, el PEG 400 contiene una cadena más corta comparado con los de mayor peso, lo que le da relevancia a los grupos OH terminales, permitiéndole actuar como un líquido asociado (Figura 53).

**Figura 53.** Posible interacción entre el PEG 400 y el isoeugenol en la auto-cicloadición.



La disminución en el rendimiento de reacción de cicloadición, se debe exclusivamente a la alta solubilidad que presentan los sistemas tetrahydroquinolínicos y el carbociclo en el PEG 400, el cual, a su vez, es miscible en agua a temperatura ambiente y no permite la separación de fases en la extracción. Disolventes como el éter etílico, hexano, entre otros de carácter apolar no son aptos para la extracción debido a la preferencia de disolución de nuestras moléculas en sistemas polares. Por consiguiente, el residuo de PEG 400 obtenido de la separación por CC contiene restos del producto final de la reacción; esto fue comprobado por CCF.

Esta obtención de cicloaductos en medios de reacción más “verdes”, abre campo en el estudio del comportamiento de los precursores y estados de

<sup>85</sup> RISPENS, T. and ENGBERTS, Jan B. F. N. “Cycloadditions in mixed aqueous solvents: the role of the water concentrationy”. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, 18, 725-736.

transición trascendentes en la velocidad de cicloadición. La reacción de Diels-Alder ha sido poco estudiada con disolventes como el PEG 400. Por medio de este estudio se propone la obtención de moléculas con características farmacológicas, empleando parámetros de reacción de gran importancia para la conservación del medio ambiente.

## 5.5. ASPECTOS FÁRMACO-BIOLÓGICOS DE LAS MOLÉCULAS OBTENIDAS.

En estudios hacia la obtención de nuevos prospectos fármaco-biológicos, se realizan algunas etapas establecidas en función de priorizar estructuralmente, una serie representativa de nuevos compuestos. Cada molécula es sometida a un proceso denominado selección de alto rendimiento o *High-Throughput Screening* (HTS), por medio del cual se construye un algoritmo de fundamentos teóricos y experimentales que clasifican por etapas consecutivas un compuesto, proponiéndolo como un posible fármaco. El principal y más crítico objetivo en la aplicación del HTS, es encontrar un nuevo compuesto “cabeza de serie” o bien llamado “*lead*”, y posteriormente realizar las respectivas fases del ensayo clínico. Previo a la obtención del nuevo “*lead*”, se realiza una selección primaria para obtener lo que se conoce como un “*hit*”, compuesto que proporciona resultados positivos en un ensayo HTS, el cual como segundo paso es nuevamente testados para confirmar su posible actividad y estructura, evitando obtener falsos positivos.<sup>86</sup>

Posterior a la aparición del HTS, se planteó un nuevo procedimiento en el descubrimiento de nuevos fármacos, el cribado virtual o *virtual screening*, que es un método computacional aplicado a la selección de nuevos candidatos a fármacos o “*drug candidate*”, logrando disminuir esfuerzos en la búsqueda de nuevos “*leads*”.<sup>87</sup>

Uno de los principales problemas a nivel farmacológico, mencionado anteriormente, es su disponibilidad oral o permeabilidad de la membrana celular. Esta característica fue ampliamente estudiada por Lipinski y colaboradores,<sup>88</sup> analizando un panel de 2245 fármacos en función de comprender el comportamiento hacia la permeabilidad con relación a la estructura. En este estudio se establecieron unos parámetros conocidos hoy

---

<sup>86</sup> MALO, N.; HANLEY, J.; CERQUOZZI, S.; PELLETIER, J. and NADON, R. “Statistical practice in high-throughput screening data analysis”. *NATURE BIOTECHNOLOGY*. **2006**, 24, 167-175.

<sup>87</sup> DELAGLIO, Frank. “Virtual Screening Methods for Drug Discovery”. *National Institutes of Health*. **2001**.

<sup>88</sup> LIPINSKI, C.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. and FEENEY, P. “Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings”. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **1997**, 23, 3-25.

en química medicinal como “la regla de los 5” o “los 5 de Lipinski”, características que clasifican un compuesto como posible “lead”, tomando como referencia el peso molecular ( $\leq 500$  g/mol), el coeficiente de partición octanol/agua ( $\leq 5$ ), y el número de dadores (NDEH) ( $\leq 5$ ) y aceptores (NAEH) ( $\leq 10$ ) de puente de hidrógeno. Estas reglas permiten caracterizar como un mal “drug candidate”, aquel compuesto que no cumpla con dos o más de estos criterios.

Los cinco de Lipinski fueron obtenidos para las 12 moléculas producto mediante un programa disponible en Internet,<sup>89</sup> que además proporciona el número de enlaces que poseen rotación dentro de la estructura molecular. Este programa conocido como “molinspiration” proporciona datos mediante un “drug-likeness” (semejanza al fármaco) de una base de datos establecida por fragmentos extraídos de moléculas bioactivas, estableciendo una relación coherente para la obtención de un nuevo “lead” en el estudio de las propiedades biológicas de las moléculas **1-12** (Tabla 13).

**Tabla 13.** Criterios teóricos de la lipofiliidad de las moléculas **1-12**, según los cinco de Lipinski.

Comp.	P.M. (g/mol)	Log P	NAEH	NDEH	NER
<b>1</b>	345.44	4.84	3	2	3
<b>2</b>	390.44	4.75	6	2	4
<b>3</b>	406.44	4.27	7	3	4
<b>4</b>	435.39	4.66	9	2	5
<b>5</b>	435.39	4.71	9	2	5
<b>6</b>	370.45	3.61	4	2	3
<b>7</b>	386.45	3.13	5	3	3
<b>8</b>	415.44	3.57	7	2	4
<b>10</b>	360.44	4.27	4	4	3
<b>11</b>	376.46	3.77	5	5	3
<b>12</b>	328.41	3.56	4	2	4

Los datos teóricos obtenidos para cada una de los compuestos sintetizados, según las exigencias de la regla de Lipinski, muestra valores favorables en el paso preliminar de “drug-likeness” hacia el estudio de la actividad fármaco-biológica de las muestras. Datos de pesos moleculares menores de 500 g/mol, Log P menor de cinco, NDEH menores de cinco y NAEH menores de 10, no excluyen ninguna molécula de la evaluación posterior ante una actividad biológica determinada.

<sup>89</sup> Molinspiration Property Calculator-easy interactive calculation of molecular properties, generation of QSAR tables. [www.molinspiration.com/products.html](http://www.molinspiration.com/products.html)

### **5.5.1. Ensayos biológicos realizados para las nuevas 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, 1, 2, 3, 6, 7 y 10.**

El Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular compromete sus esfuerzos en la búsqueda de nuevos prospectos farmacológicos por intermedio de la síntesis racional de ciertas estructuras relevantes y su final evaluación de la actividad biológica. Por tanto, uno de los objetivos principales de esta investigación, era preparar una cantidad apreciable de muestras de la nueva serie de THQ para los bioensayos a realizar (actividad antifúngica e inhibición enzimática contra la acetilcolinesterasa bovina). Estos ensayos estuvieron a cargo de la Qca, Ms. Leonor Y. Vargas Méndez.

#### **5.5.1.1. Actividad antifúngica**

Los hongos representan un importante reino en la naturaleza y se definen como microorganismos con núcleo que logran reproducirse por medio de esporas sexual o asexualmente.<sup>90</sup> La presencia de los hongos a nivel natural puede ser considerada afortunada desde un punto de vista regular dentro del equilibrio natural.

Sin embargo, representan un problema cuando contribuyen a la degradación de algún material que se desea mantener con sus cualidades físicas. Siendo los hongos, los únicos capaces de degradar la lignina, se consideran potenciales destructores de sistemas moleculares más sensibles.

Con las características de estos microorganismos, aparecen las patologías micóticas y los mecanismos de defensa del hospedero, de los cuales se encargan sistemas celulares y permiten que el proceso infeccioso se lleve a cabo o no.

Debido a que no se cuenta con un amplio espectro de fármacos para la defensa contra micosis ya sea superficial o sistémica, se fija el interés del LQOBio y la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad del Rosario-Argentina, en el bioensayo de antifúngicos contra algunas cepas de hongos patógenos de las THQ, 1, 2, 3, 6, 7 y 10.<sup>91</sup> Los ensayos fueron realizados por el método de dilución en agar (Tabla 14).

---

<sup>90</sup> ALEXOPOULUS, C. J. "Introductory Microbiology". 2<sup>nd</sup> ed., *John Wiley & Sons*. Nueva York. **1962**. Tomado de: Herrera, J. "El asombroso reino de los hongos". *Avance y Perspectiva*. **2001**, 20, 275-281.

<sup>91</sup> ZACCHINO, S.; RODRÍGUEZ, G.; ORELLANA, G.; ENRIZ, R. and GONZÁLEZ, M. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 659.

**Tabla 14.** Valores de concentración inhibitoria mínima (MIC) ( $\mu\text{g/mL}$ ) para las THQ, 1, 2, 3, 6, 7 y 10.

THQ	Ca.	Ct.	Sc.	Cn.	Afu.	Afl.	An.	Mg.	Tr.	Tm.
<u>1</u>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<u>2</u>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<u>3</u>	>250	>250	<b>62.5</b>	<b>62.5</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<u>6</u>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<u>7</u>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<u>10</u>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250

**Ca:** *Candida albicans* ATCC 10231, **Ct:** *Candida tropicalis* C 131 2000, **Sc:** *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763, **Cn:** *Cryptococcus neoformans* ATCC 32264, **Afu:** *Aspergillus fumigatus* ATCC 26934, **Afl:** *Aspergillus flavus* ATCC 9170, **An:** *Aspergillus niger* ATCC 9029, **Mg:** *Microsporium gypseum* C 115, **Tr:** *Trichophyton rubrum* C 113 2000, **Tm:** *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 9972

De las moléculas evaluadas, únicamente la THQ 3 mostró un resultado significativo (MIC < 250) de inhibición, con valor de 62.5  $\mu\text{g/mL}$  contra el *Saccharomyces cerevisiae*, mostrando el mismo valor de MIC contra el *Cryptococcus neoformans*.

### 5.5.1.1. Inhibición enzimática contra la acetilcolinesterasa bovina

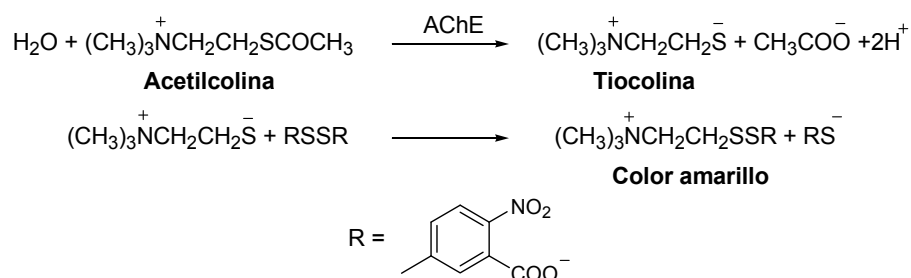
Las THQ han mostrado importantes resultados contra enfermedades atribuidas al sistema nervioso central (SNC). Entre ellas sobresale la acción terapéutica que presenta hacia las patologías de tipo demencial. La enfermedad de Alzheimer (EA), una de las neuropatologías relacionadas con la pérdida de las funciones cognitivas, ha sido un punto de referencia que converge hacia el desarrollo de nuevos fármacos y su acción en algunos mecanismos bioquímicos propuestos. La hipótesis colinérgica, una de las formas de disminuir los síntomas de la EA, es uno de los caminos terapéuticos más estudiados y que conducen la inhibición de la enzima AChE como principal responsable de la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina.

Las moléculas 1, 2, 3, 6, 7 y 10 fueron evaluadas ante la acción inhibitoria de la AChE bovina por medio del método fotométrico propuesto por Ellman y colaboradores en 1961,<sup>92</sup> el cual se basa en interacción de la acetilcolina con la AChE, formando la tiocolina, la cual posteriormente reacciona con el 5-

<sup>92</sup> ELLMAN, G. COURTNEY, K. ANDRES, JR. V. and ROBERT M. F. "A NEW AND RAPID COLORIMETRIC DETERMINATION OF ACETYLCHOLINESTERASE ACTIVITY". *Biochemical Pharmacology*. 1961, 7, 88-95.

ditiobis-2-nitrobenzoato (R-SS-R) (Esquema 38) para generar un complejo de color amarillo. La intensidad de coloración es medida con un espectrofotómetro.

**Esquema 38.** Principio químico del método de Ellman para la evaluación de inhibición enzimática de la AChE.



Los resultados obtenidos para cada una de las moléculas evaluadas son presentados como porcentajes de inhibición y la concentración de inhibición del 50 % ( $\text{IC}_{50}$ ), comparados con los dos fármacos (galantamina y fisotigmina) actualmente empleados para el tratamiento de la EA (Tabla 15).

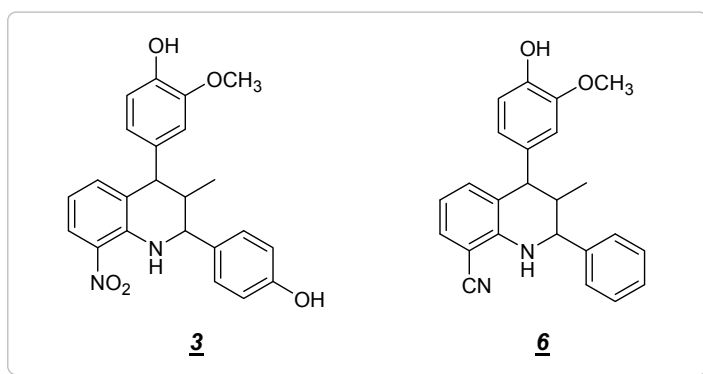
**Tabla 15.** Valores de  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) y porcentaje de inhibición para las THQ, 1, 2, 3, 6, 7 y 10.

THQ	% de inhibición (1x)								$\text{IC}_{50}$	
	$10^{-3}$ M	$10^{-4}$ M	$10^{-5}$ M	$10^{-6}$ M	$10^{-7}$ M	$10^{-8}$ M	$10^{-9}$ M	$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/mL}$	
<u>1</u>	94,074	47,394	31,309	29,146	28,370	27,193	27,077	86,90	30,02	
<u>2</u>	97,189	42,645	23,566	19,380	19,054	18,242	18,235	81,65	31,88	
<u>3</u>	71,415	51,545	33,340	31,702	30,327	29,185	28,211	<b>56,95</b>	<b>23,15</b>	
<u>6</u>	92,008	51,273	32,032	29,065	28,898	28,393	28,176	<b>15,35</b>	<b>5,69</b>	
<u>7</u>	84,265	38,680	15,998	15,710	15,474	13,540	12,926	172,6	66,70	
<u>10</u>	85,407	34,230	15,862	15,023	14,716	14,569	14,208	181,45	65,40	
Galantamina	100,0	97,83	95,89	46,63	6,15	2,43	2,11	<b>0,75</b>	<b>0,22</b>	
Fisostigmina	100,0	100,0	97,04	70,37	52,80	42,97	37,77	<b>0,05</b>	<b>0,014</b>	

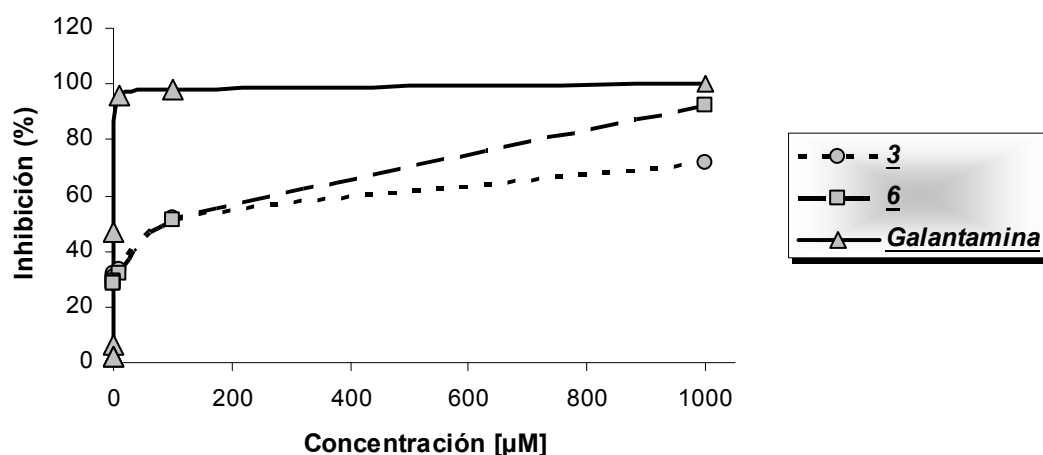
De los ensayos biológicos realizados a cada una de las muestras, proporcionan resultados favorables de un  $\text{IC}_{50}$  hasta del 15.35  $\mu\text{M}$  para la THQ 6. En principio, un buen “lead” o compuesto cabeza de serie debe presentar alrededor de un 10  $\mu\text{M}$  de  $\text{IC}_{50}$ , lo cual no es un valor lejano para nuestros resultados, permitiéndonos posteriormente llevar a cabo una posible optimización estructural de la THQ 6 (“lead optimization”) y, por tanto, intentar mejorar su parámetro,  $\text{IC}_{50}$ . Mediante este ensayo fotométrico, que permite determinar la actividad de la enzima, se obtuvieron porcentajes de inhibición

de importancia, como un análisis preliminar hacia la búsqueda de nuevos modelos farmacológicos contra la EA.

**Figura 54.** Gráfica comparativa de la inhibición enzimática contra la AChE de las THQ 3, 6 y la Galantamina.



**Curva comparativa entre las THQ 3 y 6, y la galantamina en la inhibición de la AChE bovina**



Según el comportamiento mostrado de los compuestos 3 y 6 en la figura anterior, su IC<sub>50</sub> es representativa ante uno de los fármacos utilizados hoy día contra la fisiopatología estudiada, la galantamina. Los porcentajes de inhibición más relevantes se encuentran a valores bajos de concentración, donde las THQ con la galantamina, se desfasan aprox. en 10 unidades de porcentaje. Con estos resultados, se construye el carácter biomolecular del LQOBio, mostrando la relación de las moléculas obtenidas contra esta enfermedad.

## 6. CONCLUSIONES

Se logró demostrar la capacidad que posee el isoeugenol, un compuesto encontrado en la naturaleza, para actuar como dienófilo, mediante la obtención de una nueva serie de *2,4-diaril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas*, **1-8** polifuncionalizadas en condiciones suaves de reacción; empleando la poderosa reacción de cicloadición [4+2] imino Diels-Alder en su versión multicomponente, en presencia de anilinas y benzaldehídos sustituidos, promovida por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .

Mediante los análisis espectroscópicos realizados para cada una de las THQ, se identificaron sus aspectos estructurales relevantes y definitivos para determinar la presencia de la respectiva molécula obtenida. En adición, mediante los resultados obtenidos en RMN  $^1\text{H}$ , se logró identificar el único diastereoisómero, *trans-trans* (con la orientación *aa* de los sustituyentes), presente para algunos de los compuestos, gracias a las constantes de acoplamiento (que oscilan entre 9 y 11 Hz) entre los protones 2-H, 3-H y 4-H.

Empleando una metodología sencilla y condiciones suaves de reacción para la reducción de grupos altamente oxidados, como el grupo  $\text{NO}_2$  de las THQ **2** y **3**, se logró obtener los respectivos aminoderivados tetrahidroquinolínicos como moléculas más susceptibles que sus precursores a modificaciones químicas.

Bajo las condiciones de reacción establecidas en el laboratorio y empleadas en la obtención de la nueva serie de THQ fue posible sintetizar con buen rendimiento, del 78 %, uno de los dímeros del isoeugenol, el *1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol* (**12**) (*diisoeugenol*), determinándose que el cicloaducto formado fue posiblemente obtenido mediante una cicloadición [3+2] regio- y diastereoselectiva.

El alcance y la robustez de la reacción de imino Diels-Alder permitió modificar uno de los parámetros de reacción como lo era el disolvente, encontrando fortuitamente que al reemplazar un disolvente tóxico como el MeCN por un medio como el PEG 400, el cual no presenta registros de riesgos contra la salud humana ni contra el medio ambiente, se consigue obtener algunas de las THQ (**1**, **2** y **6**) y el diisoeugenol (**12**). Además como un factor a tener en cuenta, se consigue disminuir el tiempo de reacción, en promedio a la mitad, del requerido por el medio MeCN y el volumen de PEG 400 es aproximadamente un 80 % menos que el de MeCN en la reacción.

Los ensayos biológicos realizados para la tetrahydroquinolinas obtenidas, ante la actividad antifúngica, no presentan mayores alcances en la búsqueda de compuestos funcionales a nivel biológico. Sin embargo, el bioensayo realizado para determinar la actividad inhibitoria contra la AChE, mostró que la mezcla de diastereoisómeros **3** y la *trans-trans*-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **6** presentan un IC<sub>50</sub> de 56.95 y 15.35 μM, respectivamente, que los propone como modelos de estudio hacia la obtención de un nuevo “lead”.

## 7. RECOMENDACIONES

Continuar en el estudio de las reacciones multicomponentes, como metodologías aplicables a la obtención de moléculas de interés biológico y prevalentes en la implementación de condiciones de reacción favorables tanto para la salud como el medio ambiente.

Estudiar el comportamiento del isoeugenol en reacciones que permitan el empleo de alquenos activados frente a otro tipo de moléculas de carácter natural, para construir modelos moleculares importantes tanto química como biológicamente y de este modo continuar acercándonos a las exigencias de industrias farmacéuticas, cosméticas y de alimentos.

Implementar el PEG 400 en reacciones de cicloadición, pues mediante este trabajo se demostró su viabilidad, ya que es un disolvente que le atribuye a una metodología cualidades imprescindibles en el desarrollo y aplicación de la química verde.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. OPDYKE, D. L. J. "ISOEUGENOL", *Fragrance raw materials monographs. Food and Cosmet. Toxicol.* **1975**, 13, 815-817.
2. SETZER, W.; NOLETTO, J. A. and LAWTON, R. O. "Chemical composition of the floral essential oil of *Randia matudae* from Monteverde, Costa Rica". *Flavour Fragr. J.* **2006**, 21, 244-246.
3. NAKAMURA, K.; NAKAMURA K.; MATSUBARA K.; WATANABE H.; KOKUBUN H.; UEDA Y.; OYAMA-OKUBO N.; NAKAYAMA M. and ANDO T. "Identification of *Petunia hybrida* cultivars that diurnally emit floral fragrances". *Scientia Horticulturae* **2006**, 108, 61-65.
4. SUHREZ, M.; DUQUE, C.; BICCHI, C.; WINTOCH, H.; FULL, G. and SCHREIER, P. "Volatile Constituents from the Peelings of Lulo (*Solanum vestissimum* D.) Fruit". *Flavour Fragr. J.* **1993**, 8, 215-220.
5. NGOH, S.; CHOO, E. W.; PANG, F. Y.; HUANG, Y.; KINI, M. R. and HO, S. H. "Insecticidal and Repellent Properties of Nine Volatile Constituents of Essential Oils against the American Cockroach, *Periplaneta americana* (L.)". *Pestic. Sci.* **1998**, 54, 261-268.
6. HUANG, Y.; HO, S.; LEE, H. and YAP, Y. "Insecticidal properties of eugenol, isoeugenol and methyleugenol and their effects on nutrition of *Sitophilus zeamais* Motsch. (Coleoptera: Curculionidae) and *Tribolium castaneum* (Herbst) (Coleoptera: Tenebrionidae)". *Journal of Stored Products Research* **2002**, 38, 403-412.
7. MILLE, I. J. "The Dimerization of Isoeugenol by Free Radicals". *Tetrahedron Lett.* **1972**, 49, 4955-4958.
8. CERVENY, L.; KREJCIKOVA, A.; MARHOUL, A. and RUZCIKA, V. "Isomerization of Eugenol to Isoeugenol". *React. Kinet. Catal. Lett.* **1987**, 33, 471-476.
9. KISHORE, D. and KANNAN, S. "Double bond migration of eugenol to isoeugenol over as-synthesized hydrotalcites and their modified forms". *Applied Catalysis A: General.* **2004**, 270, 227-235.
10. ZHAO, L.; SUN, Z.; ZHENG, P. and HE, J. "Biotransformation of isoeugenol to vanillin by *Bacillus fusiformis* CGMCC1347 with the addition of resin HD-8". *Process Biochem.* **2006**, 41, 1673-1676.

11. MARQUEZ, H.; BARBOSA, D P.; FRICKS, A.; ARANDA, D.; VALDÉS, R. and ANTUNES, O. A. C. "Production of Piperonal, Vanillin, and p-Anisaldehyde via Solventless Supported Iodobenzene Diacetate Oxidation of Isosafrol, Isoeugenol, and Anethole Under Microwave Irradiation". *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 941-943.
12. TATSUZAKI, J.; TATSUZAKI, J.; BASTOW, F.; NAKAGAWA-GOTO, K.; NAKAMURA, S.; ITOKAWA, H. and LEE, K. "Dehydrozingerone, Chalcone, and Isoeugenol Analogues as in Vitro Anticancer Agents". *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1445-1449.
13. MURAKAMIA, Y.; SHOJI, M.; HIRATA, A.; TANAKA, S.; YOKOE, I. and FUJISAWA, S. "Dehydrodiisoeugenol, an isoeugenol dimer, inhibits lipopolysaccharide-stimulated nuclear factor kappa  $\beta$  activation and cyclooxygenase-2 expression in macrophages". *Arch. of Biochem. and Biophys.* **2005**, 434, 326-332.
14. FADEL, F.; LAFQUIH, S.; SOUFIAOUI, M. and MAZZAH, A. "Synthèse de nouveaux dérivés tétrahydroquinoléines et quinoléines via la réaction d'aza-Diels–Alder suivie d'aromatization". *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5905-5908.
15. OMURA, S. and NAKAGAWA, A. "Structure Of Virantmycin, A Novel Antiviral Antibiotic". *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2199-2202.
16. MORIMOTO, Y. and SHIRAHAMA, H. "Synthetic Studies on Virantmycin. 2. Total Synthesis of Unnatural (+)-Virantmycin and Determination of Its Absolute Stereochemistry". *Tetrahedron.* **1996**, 52, 10631-10652.
17. KECK, D.; VANDERHEIDEN, S. and BRÄSE, S. "A Formal Total Synthesis of Virantmycin: A Modular Approach towards Tetrahydroquinoline Natural Products". *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4916-4923.
18. JACQUEMOND-COLLET, I.; HANNEDOUCHE, S.; FABRE, N.; FOURASTEÀ, I. and MOULIS C. "Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*". *Phytochemistry.* **1999**, 51, 1167-1169.
19. WENDER, P. A.; ZERCHER, C. K.; BECKHAM, S. and HAUBOLD, E. "A Photochemically Triggered DNA Cleaving Agent: Synthesis, Mechanistic and DNA Cleavage Studies on a New Analog of the Antitumor Antibiotic Dynemicin". *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6867-6869.
20. DI FABIO, R.; TRANQUILLINI, E.; ARBAN, R.; BERTANI, B.; ALVARO, G. *et al.* "Enantiomerically Pure Tetrahydroquinoline

Derivatives as in vivo Potent Antagonists of the Glycine Binding Site Associated to the NMDA Receptor". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 21, 3863-3866.

21. JARVEST, R.; BERGE, J.; BERRY, V.; BOYD, H.; BROWN, M.; ELDER, J.; FORREST, A. FOSBERRY, A.; GENTRY, D.; HIBBS, M.; JAWORSKY, D.; O'HANLON, P.; POPE, A.; RITTENHOUSE, S.; SHEPPARD, R.; SLATER-RADOSTI, C. and WORBY, A. "Nanomolar Inhibitors of Staphylococcus aureus Methionyl tRNA Synthetase with Potent Antibacterial Activity against Gram-Positive Pathogens". *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1959-1962.
22. SINGER, J. M.; BARR, B. M.; COUGHENOUR, L. L. and WALTERS, M. A. "8-Substituted 3,4-dihydroquinolinones as a novel scaffold for atypical antipsychotic activity". *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4560-4563.
23. BAILEY, D. M.; MOUNT, E.; SIGGINS, J.; CARLSON, J.; YARINSKY, A. and SLIGHTER, A. "1-(Dichloroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol Esters. New Potent Antiamebic Agents" *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 599-601.
24. PARIS, D.; COTTIN, M.; DEMONCHAUX, P. and JASSERAND, D. "Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Pharmacological Evaluation of Pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline Derivatives: Potent Histamine and Platelet Activating Factor Antagonism and 5-Lipoxygenase Inhibitory Properties. Potential Therapeutic Application in Asthma" *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 669-685.
25. WALLACE, O. B.; LAUWERS, K. S.; JONES, S. A. and DODGE, J. A. "Tetrahydroquinoline-Based Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)". *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1907-1910.
26. (a) MIYAKAWA, M.; AMANO, S.; KAMEI, M.; HANADA, K.; FURUYA, K. and YAMAMOTO, N. "Tetrahydroquinoline compounds". *United States Patent: 6777427.* **2004**. (b) VASUDEVAN, J.; JOHNSON, A.; HUANG, D. and CHANDRARATNA, R. "Compounds having activity as inhibitors of cytochrome P450RA1". *United States Patent: 6252090.* **2001**.
27. KLAFKI, Hans-W.; STAUFENBIE, M.; KORNHUBER, J. and WILTFANG, J. "Therapeutic approaches to Alzheimer's disease". *Brain.* **2006**, 129, 2840-2855.

28. PRADILLA G.; BORIS E.; VESGA A.; FIDIAS E. y grupo GENECO. "Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano". *Pan. Am. J. Public. Health.* **2003**, 14(2), 104-111.
29. GANDÍA, L.; ROJO, J.; GONZÁLEZ-RUBIO, M.; TAPIA, L.; DE PASCUAL, R. y HERNÁNDEZ-GUIJO, J. "Fronteras En La Enfermedad De Alzheimer-Cap. 7. Dianas Terapéuticas Colinérgicas En La Enfermedad De Alzheimer". *Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.* **2002**, 119-140.
30. GAUTHIER, S. "ALZHEIMER'S DISEASE: CURRENT AND FUTURE THERAPEUTIC PERSPECTIVES". *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* **2001**, 25, 73-89.
31. KATRITZKY, A. R.; STANISLAW, R. and RACHWAL, B. "Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines" *Tetrahedron.* **1996**, 52, 15031-15070.
32. NICOLAOU K. C.; SNYDER, S. A.; MONTAGNON, T. and VASSILIKOGIANNAKIS G. "The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668-1698.
33. FRINGUELLI, F. and TATICHI, A. The Diels-Alder Reaction Selected Practical Methods, Ed. John Wiley and Sons, West Sussex, 2002, p. 3-5.
34. CAREY, F. and SUNDBERG, R. Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, Four Edition, Kluwer Academic, 2001, New York, p. 331-332.
35. YIN, D.; LI, C.; LI, B.; TAO, L. and YIN, D. "High Regioselective Diels-Alder Reaction of Myrcene with Acrolein Catalyzed by Zinc-Containing Ionic Liquids". *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 137-142.
36. HOUK, K. N. "Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes. Regioselectivity in Diels-Alder Reactions". *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092-4094.
37. HOUK, K. N.; LIN, Y. and BROWN, F. K. "Evidence for the Concerted Mechanism of the Diels-Alder Reaction of Butadiene with Ethylene". *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 554-556.
38. ALDER, K. and STEIN, G. "Untersuchungen über den Verlauf der Diensynthese". *Angew. Chem.* **1937**, 50, 510-520.

39. SAUER, J. "Diels-Alder Reactions: The Reaction Mechanism". *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 16-33.
40. SAUER, J. and SUSTMANN, R. "Mechanistic Aspects of Diels-Alder Reactions: A Critical Survey". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 779-807.
41. GOLDSTEIN, E.; BENO, B. and HOUK, K. N. "Density Functional Theory Prediction of the Relative Energies and Isotope Effects for the Concerted and Stepwise Mechanisms of the Diels-Alder Reaction of Butadiene and Ethylene". *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6036-6043.
42. KARADAKOV, P. B.; COOPER, D. L. and GERRATT, J. "Modern Valence-Bond Description of Chemical Reaction Mechanisms: Diels-Alder Reaction". *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3975-3981.
43. REICHARDT, Christian. "Solvents and solvent effects in organic chemistry". 3<sup>th</sup> ed., WILEY-VCH. Weinheim. **2003**, 10-30.
44. REICHARDT, Christian. "Solvents and solvent effects in organic chemistry". 3<sup>th</sup> ed., WILEY-VCH. Weinheim. **2003**, 155. Tomado de: E. A. Moelwyn-Hughes; "Kinetics of reactions in solutions", 2<sup>nd</sup> ed., Oxford University Press, London, **1994**.
45. SIJBREN, Otto. "CATALYSIS OF DIELS-ALDER REACTIONS IN WATER". University of Groningen. 1998, 8-11. Tomado de: VON BLANKENBURG, B.; FIEDLER, H.; HAMPEL, M.; HAUTHAL, H. G.; JUST, G.; KAHLERT, K.; KORN, J.; MÜLLER, K.-H.; PRITZKOW, W.; REINHOLD, Y.; RÖLLIG, M.; SAUER, E.; SCHNURPFEIL, D.; ZIMMERMANN, G. *J. Prakt. Chem.* **1974**, 316, 804.
46. DESIMONI, G.; FAITA, G.; RIGHETTI, P. P. and TOMA, L. "Solvent effect as the result of frontier molecular orbital interaction. V. Diels-Alder with heterodienophiles: an unified approach to the solvent effect of the Diels-Alder reactions". *Tetrahedron.* **1990**, 46, 7951-7970.
47. McCARRICK, M. A.; WU, Y. and HOUK, K. N. "Hetero-Diels-Alder Reaction Transition Structures: Reactivity, Stereoselectivity, Catalysis, Solvent Effects, and the exo-Lone-Pair Effect". *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3330-3343.
48. ENGBERTS, Jan B.F.N. "Diels-Alder reactions in water: Enforced hydrophobic interaction and hydrogen bonding". *Pure & Appl. Chem.* **1995**, 67, 823-828.

49. GLEN, D.; ANDERSON, T.; CHASE, C.; KOH, Y. and WEINREB, S. M. "Total Synthesis of the Antitumor Marine Sponge Alkaloid Agelastatin A". *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9574-9579.
50. BUONORA, P.; OLSEN, J. and OH, T. "Recent developments in imino Diels-Alder reactions". *Tetrahedron*. **2001**, 57, 6099-6138.
51. KOUZNETSOV, V. and PALMA, A. "LAS IMINAS, Sustratos Versátiles en la Construcción de Heterociclos Nitrogenados". Ediciones UIS, Bucaramanga, Colombia, 2000.
52. BLACKBURN, L. and TAYLOR, R. J. "In Situ Oxidation-Imine Formation-Reduction Routes from Alcohols to Amines". *Org. Lett.* **2001**, 3, 1637-1639.
53. BOGER, D. L. "Diels-Alder Reactions of Azadienes". *Tetrahedron* **1983**, 39, 2869-2939.
54. YATES, P. and EATON, P. "Acceleration of the Diels-Alder reaction by aluminum chloride". *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436-4437.
55. LASCHAT, S. "New Synthetic Pathways to Nitrogen Heterocycles". *Liebigs. Ann. Recuei.* **1997**, 1-11.
56. MUHUHI, J. and SPALLER, M. R. "Expanding the Synthetic Method and Structural Diversity Potential for the Intramolecular Aza Diels-Alder Cyclization". *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5515-5526.
57. POVAROV, L.S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 656-670.
58. STEVENSON, P. J. and GRAHAM, I. "Unprecedented regio and stereocontrol in Povarov reaction of benzylidene-(3-nitrophenyl)amine". *ARKIVOC*, **2003**, 7, 139-144.
59. HAN, B.; JIA, X.; JIN, X.; ZHOU, Y.; YANG, L.; LIU, Z. and YU, W. "A CAN-initiated aza-Diels-Alder reaction for a facile synthesis of 4-amido-N-yl tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3545-3547.
60. ZHANG, W.; JIA, X.; YANG, L. and LIU, Z. "Photosensitized Diels-Alder reactions of N-arylimines: synthesis of tetrahydroquinoline derivatives". *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9433-9436.
61. SPANEDDA, M. V.; HOANG, V. D.; CROUSSE, B.; BONNET-DELPON, D. and BEGUE, J. "Aza-Diels-Alder reaction in fluorinated

- alcohols. A one-pot synthesis of tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 217-219.
62. DÖMLING, A. and UGI, I. "Multicomponent reaction with isocyanides". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210.
63. SAVITHA, G. and PERUMAL, P. T. "An efficient one-pot synthesis of tetrahydroquinoline derivatives via an aza Diels–Alder reaction mediated by CAN in an aqueous medium and oxidation to heteroaryl quinolines". *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3589-3593.
64. KOUZNETSOV, V. V.; ROMERO BOHÓRQUEZ, A. R.; ASTUDILLO SAAVEDRA, L. and FIERRO MEDINA, R. "An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines based on three component imino Diels–Alder reaction". *Molecular Diversity.* **2006**, 10, 29-37.
65. XINGLONG, X.; WUA, J. and DAI, W. "Acid-mediated three-component aza-Diels–Alder reactions of 2-aminophenols under controlled microwave heating for synthesis of highly functionalized tetrahydroquinolines. Part 9: Chemistry of aminophenols". *Tetrahedron.* **2006**, 62, 11200–11206.
66. ONO, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis.* Wiley VCH, Indiana. 2001. p. 170-175.
67. MAHBOOBI, S. and BERNAUER, K. "Synthesis of Esters of 3-(2-Aminoethyl)-1H indole-2-acetic Acid and 3-(2-Aminoethyl)-1H-indole-2-malonic Acid (2-[3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-2-yl]propanedioic Acid)". *Helv. Chim. Acta.* **1988**, 71, 2034-2041.
68. GOWDA, S. and GOWDA, C. "Application of hidrazinium monoformate as new hydrogen donor with Raney nickel: a facile reduction on nitro and nitrile moieties". *Tetrahedron.* **2002**, 58, 2211-2213.
69. SATOH, T. and SUZUKI, S. "Reduction of Organic Compounds with Sodium Borohydride-Transition Metal Salt Systems". *Tetrahedron Lett.* **1969**, 52, 4555-4558.
70. DUMONT, E. and CHAQUIN, P. "Diels–Alder reaction: A theoretical comprehensive study of substituent effects using the 'H\* method'". *J. Mol. Struct.: THEOCHEM.* **2006**, 758, 161–167.
71. CONLEY, R. T. "ESPECTROSCOPIA INFRARROJA". Ed. española, ALHAMBRA. México, 1979. p. 126-139, 140-145.

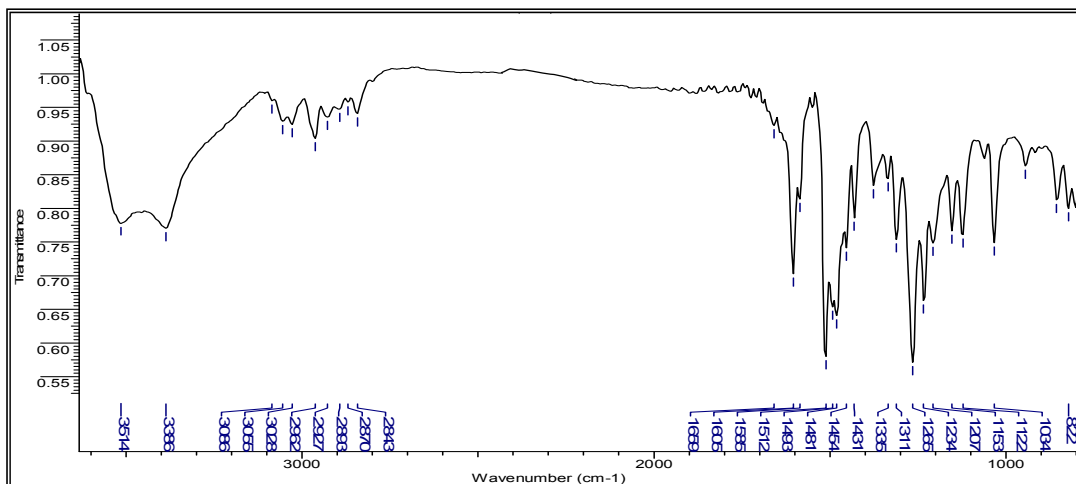
72. CAREY, Francis. "Química Orgánica". 3<sup>ra</sup> ed., Mc Graw Hill, Madrid, **1999**, 86-92.
73. BREITMAIER, Eberhard. "Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry". Third ed., JOHN WILEY & SONS, Germany, **2002**, 43-46.
74. ANGLE, Steven R. and ARNAIZ, Damian. "Formal [3+2] Cycloaddition of Benzylic Cations with Alkenes". *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5937-5947.
75. TROST, Barry M.; SEOANE, P.; MIGNANI, S. and ACEMOGLU, M. "A Stereocontrolled Cyclopentenone Synthesis via Cycloaddition". *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7487-7500.
76. MARCH, Jerry. "Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms, and Structure". FOURTH ed., John Wiley & Sons, New York, **1992**, 852-854.
77. MacMILLAN, J.; MARTIN, I. L.; MORRIS, D. J. "Tricyclic dimers of propenylphenyl ethers-I NMR and stereochemistry". *Tetrahedron.* **1969**, 25, 905-914.
78. GRIENGL, H. and FOIDL, G. "PROCESS FOR MAKING DERIVATIVES OF DIMERS OF ISOEUGENOL". United State Patent. 4,256,764, **1981**.
79. BENTLEY, M. ZHAO, X. and SHEN, X. "Sterically hindered poly(ethylene glycol) alkanolic acids and derivatives thereof". *United States Patent*, 6737505, **2004**.
80. SMYTH, H.F.; CARPENTER, JR., C. P. and WEIL, C.S. "The toxicology of the polyethylene glycols" *J. Amer. Pharmaceutical Assoc.* **1950**, 35, 349-354. Tomado de: LOCKARD, S. and LEVY, R. "POLYETHYLENE GLYCOL 400 : SOLVENT AND ANTICONVULSANT?". *Life Sciences.* **1978**, 23, 2499-2502.
81. HARRIS, Milton, J. "Poly(ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications". Plenum Press. United States of America, **1992**, 1-7.
82. RYTTING, E.; LENTZ, K.; CHEN, X.; QIAN, F. and VENKATESH, S. "A Quantitative Structure-Property Relationship for Predicting Drug Solubility in PEG 400/Water Cosolvent Systems". *Pharmaceutical Research.* **2004**, 21, 237-244.

83. WANG, M. and CHANG, K. "Reaction Mechanism and Kinetics of the Allylation of Phenoxide in the n -Decane/H<sub>2</sub>O-PEG-400 System". *Ind. Eng. Chem. Res.* **1991**, 30, 2378-2383.
84. LI, Jin-Heng; LIU, W. and XIE, Y. "Recyclable and Reusable Pd(OAc)<sub>2</sub>/DABCO/PEG-400 System for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction". *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5409 -5412.
85. RISPENS, T. and ENGBERTS, Jan B. F. N. "Cycloadditions in mixed aqueous solvents: the role of the water concentration". *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, 18, 725-736.
86. MALO, N.; HANLEY, J.; CERQUOZZI, S.; PELLETIER, J. and NADON, R. "Statistical practice in high-throughput screening data analysis". *NATURE BIOTECHNOLOGY*. **2006**, 24, 167-175.
87. DELAGLIO, Frank. "Virtual Screening Methods for Drug Discovery". *National Institutes of Health*. **2001**.
88. LIPINSKI, C.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. and FEENEY, P. "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings". *Advanced Drug Delivery Reviews*. **1997**, 23, 3-25.
89. Molinspiration Property Calculator-easy interactive calculation of molecular properties, generation of QSAR tables. [www.molinspiration.com/products.html](http://www.molinspiration.com/products.html)
90. ALEXOPOULUS, C. J. "Introductory Microbiology". 2<sup>nd</sup> ed., *John Wiley & Sons*. Nueva York. **1962**. Tomado de: Herrera, J. "El asombroso reino de los hongos". *Avance y Perspectiva*. **2001**, 20, 275-281.
91. ZACCHINO, S.; RODRÍGUEZ, G.; ORELLANA, G.; ENRIZ, R. and GONZÁLEZ, M. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 659.
92. ELLMAN, G. COURTNEY, K. ANDRES, JR. V. and ROBERT M. F. "A NEW AND RAPID COLORIMETRIC DETERMINATION OF ACETYLCHOLINESTERASE ACTIVITY". *Biochemical Pharmacology*. **1961**, 7, 88-95.

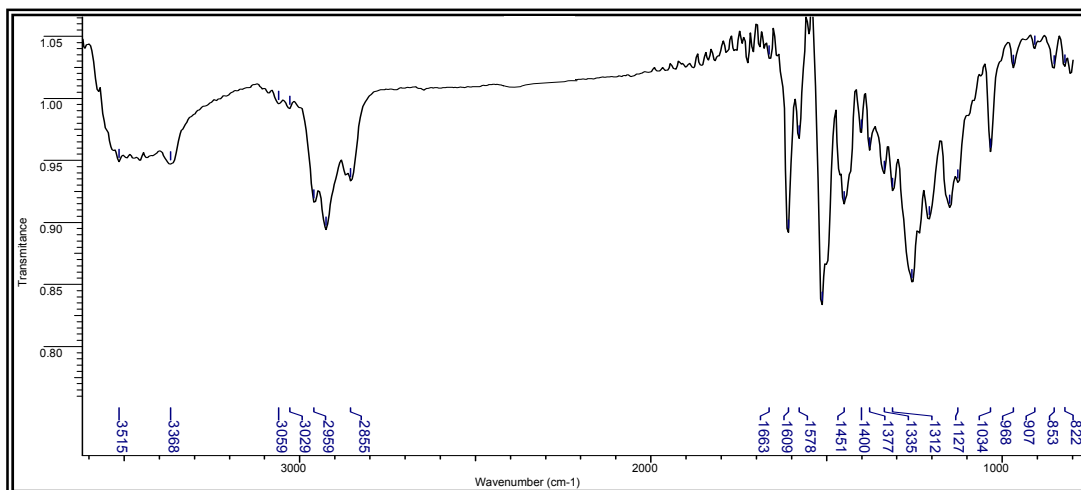
## ANEXOS

### ANEXOS I. Espectros de infrarrojo de las moléculas obtenidas

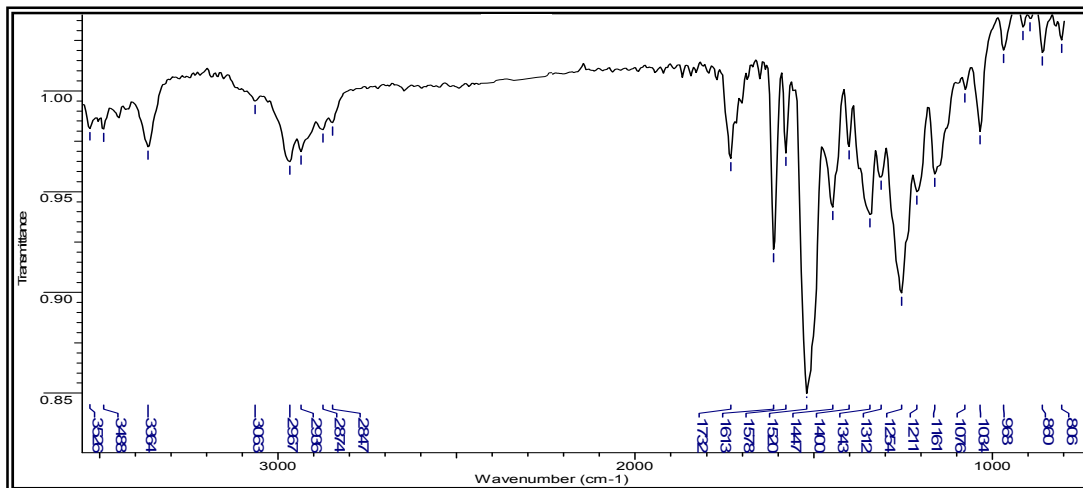
**I-1.** Espectro IR de la *trans-trans-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 1*.



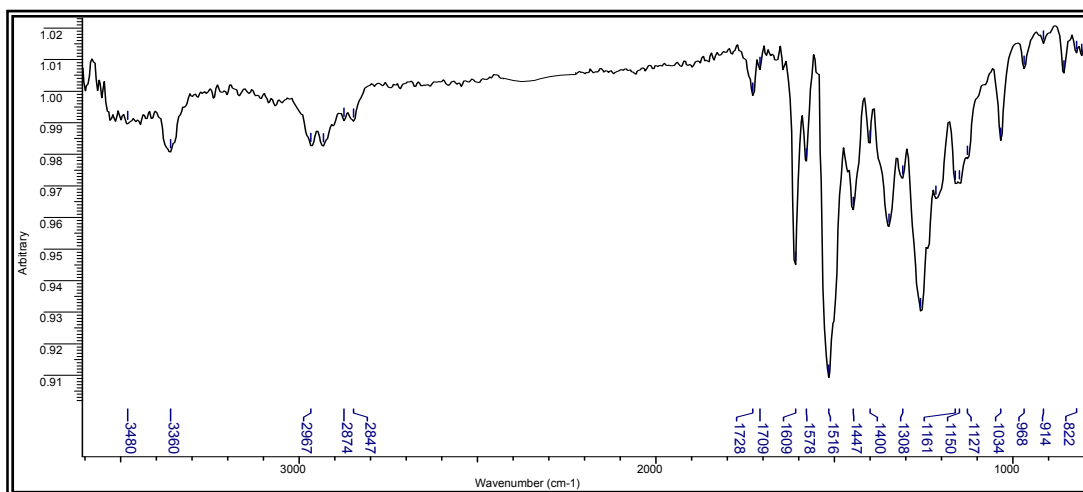
**I-2.** Espectro IR de la *cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 2*.



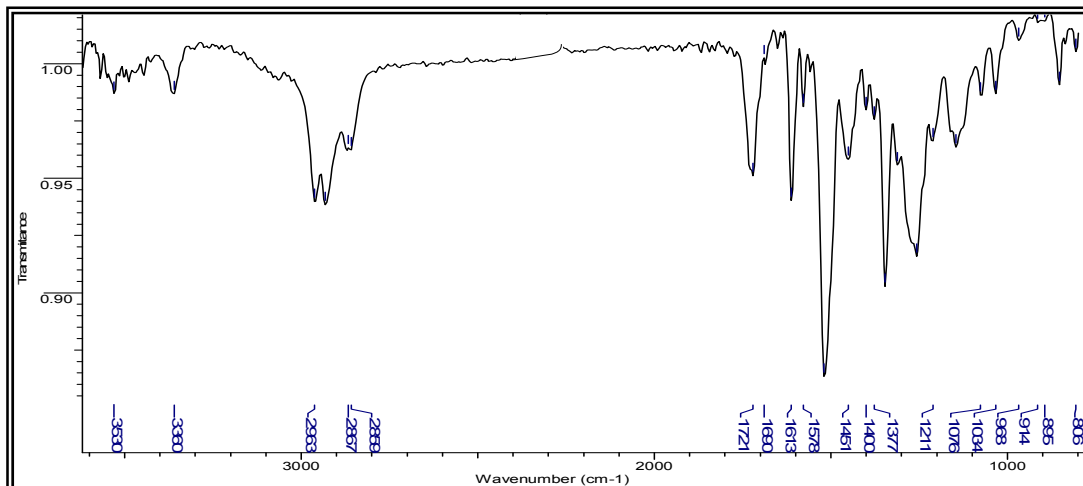
**I-3.** Espectro IR de la *cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3*.



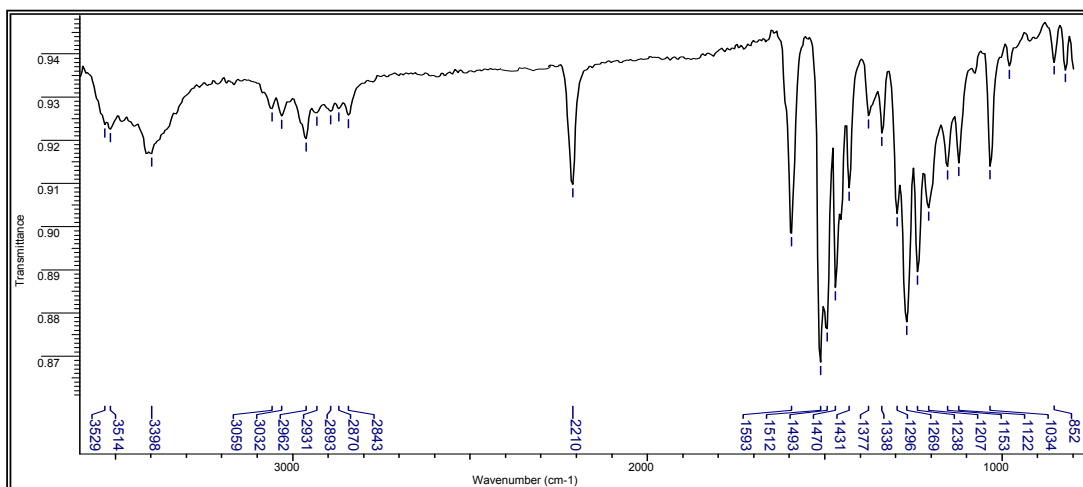
**I-4.** Espectro IR de la *cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4*.



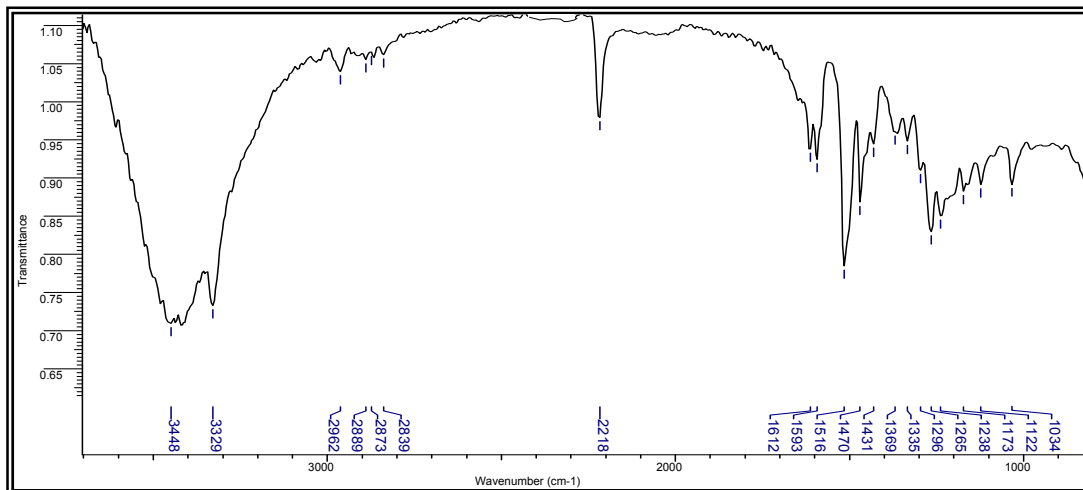
**I-5.** Espectro IR de la *cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5*.



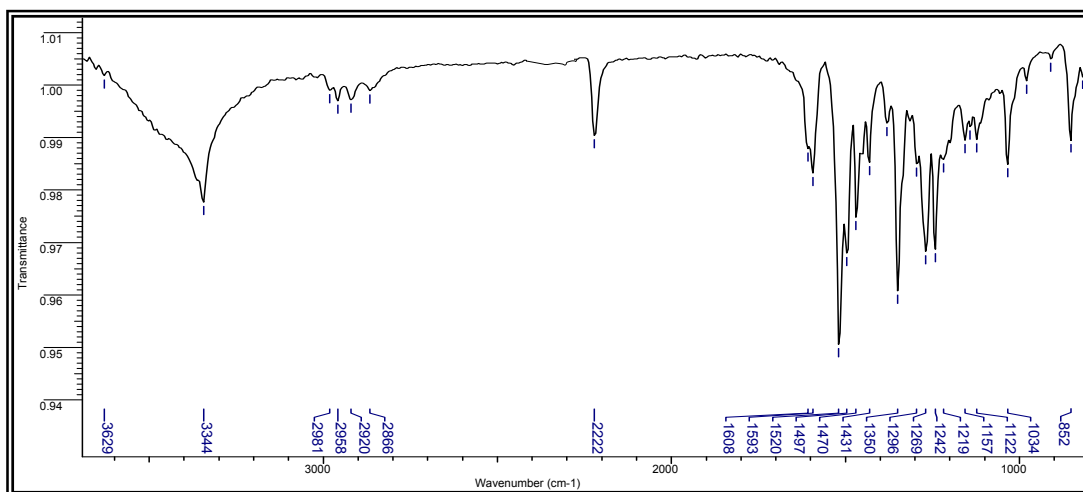
**I-6.** Espectro IR de la *trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 6*.



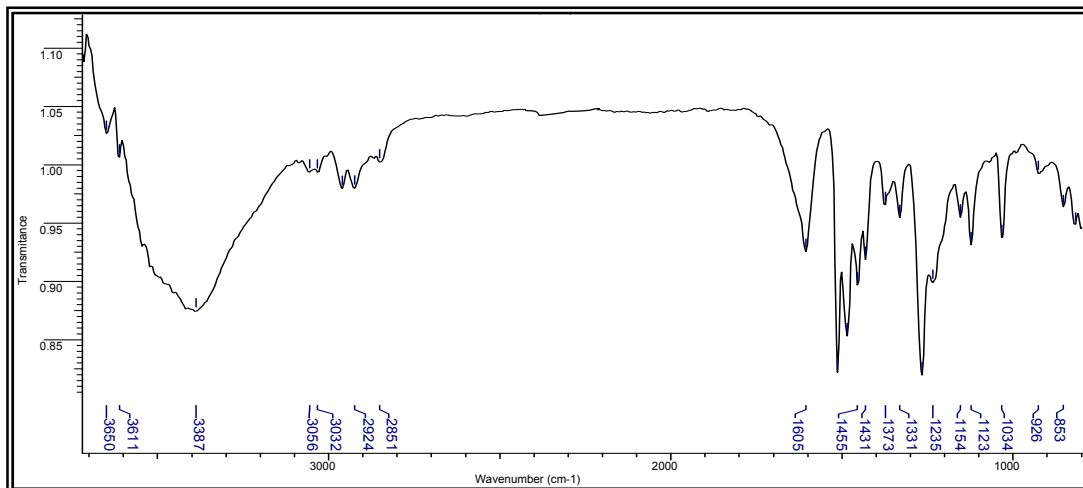
**I-7.** Espectro IR de *trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7*.



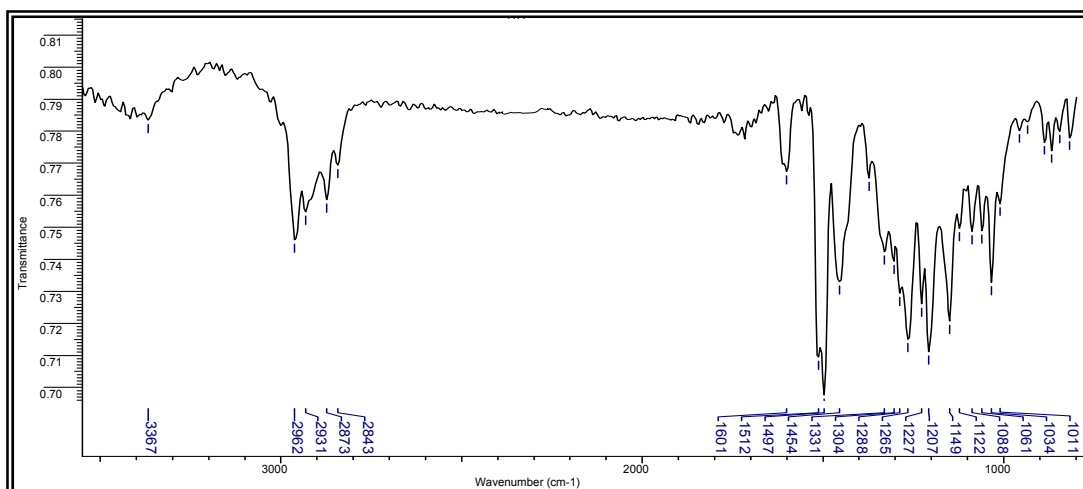
**I-8.** Espectro IR de la *trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 8*.



**I-10.** Espectro IR de la *cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina* **10**.

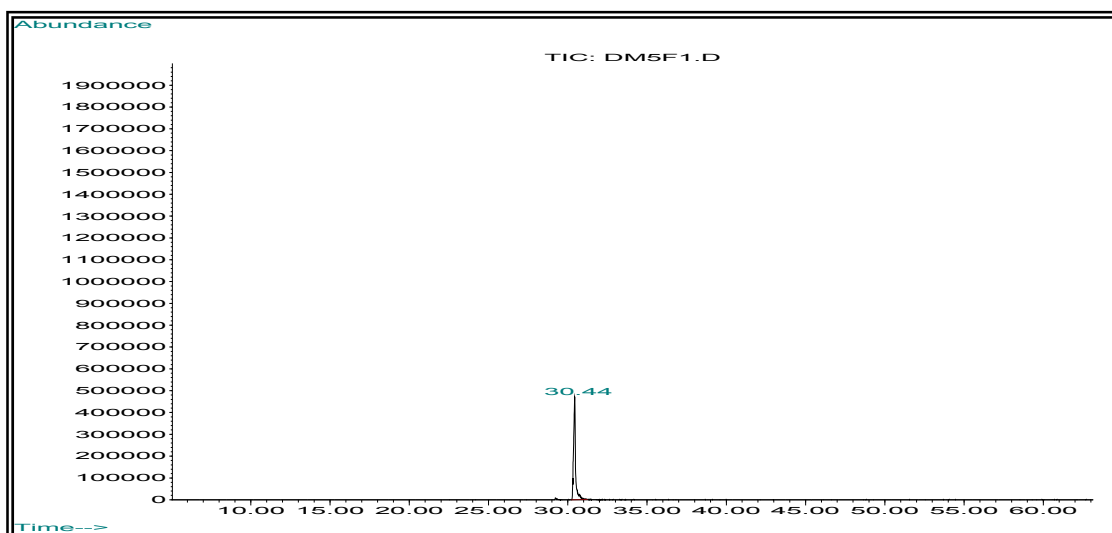


**I-12.** Espectro IR del *cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol* (diisoeugenol) **12**.

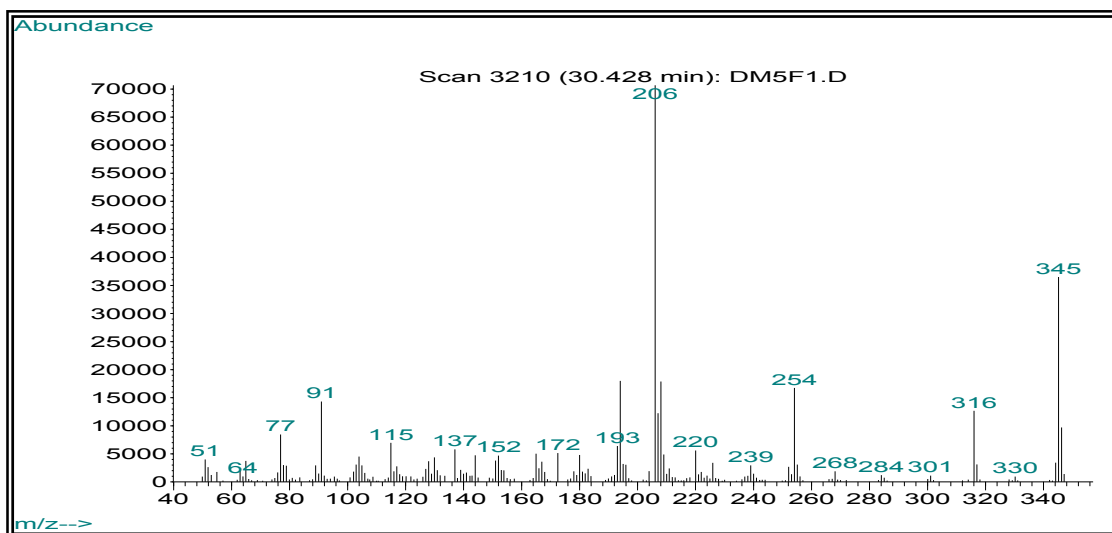


## ANEXOS II. Cromatogramas y espectros de masas de las moléculas obtenidas

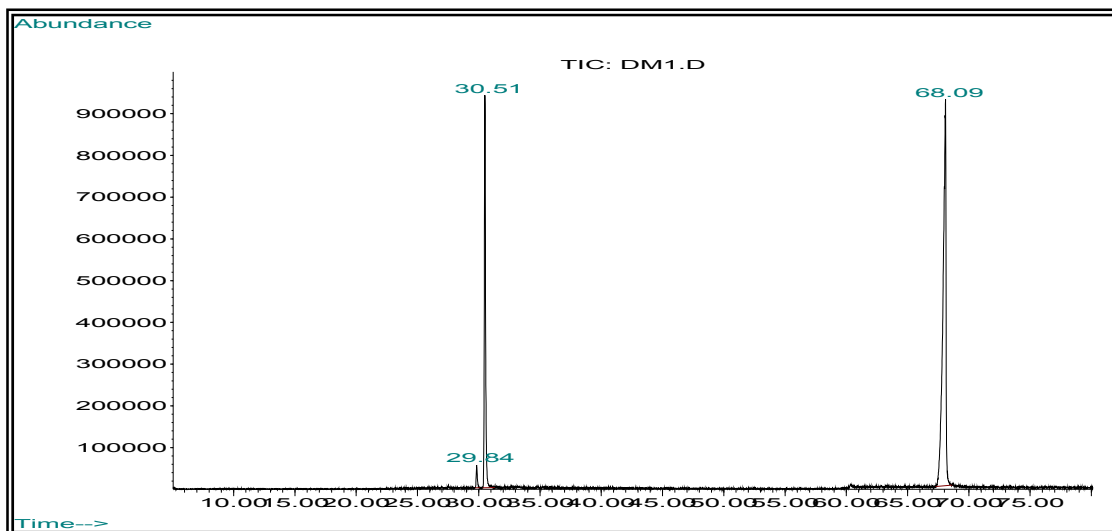
II-1. Cromatograma de la *trans-trans-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 1*.



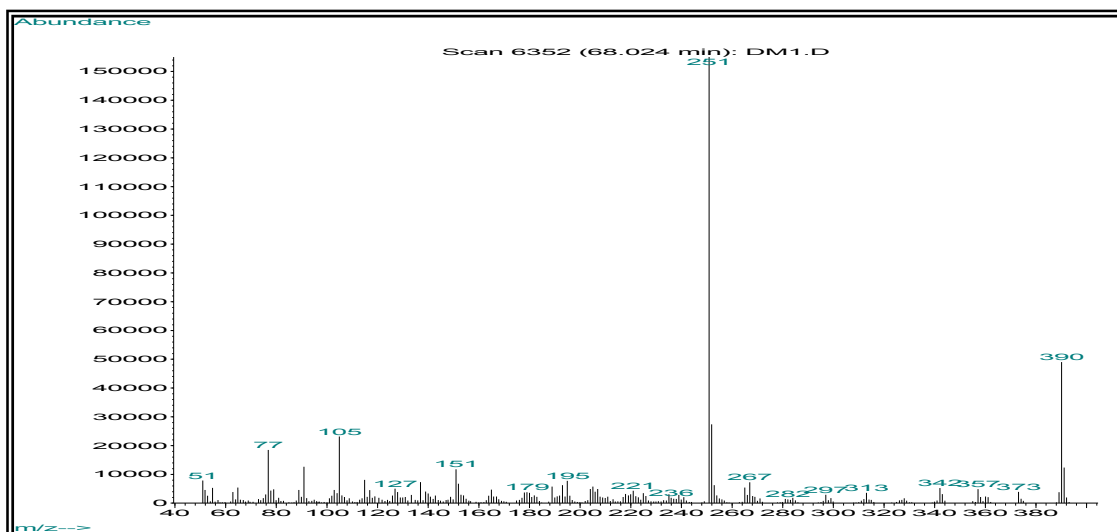
II-1.1. Espectro de masas de la *trans-trans-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 1*.



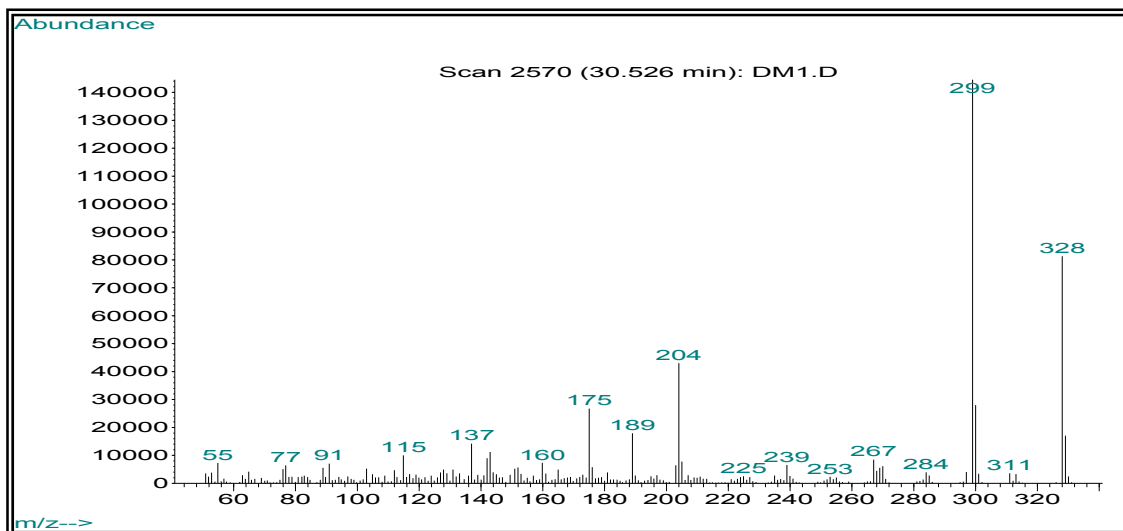
**II-2.** Cromatograma del crudo en la síntesis de la *8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 2*.



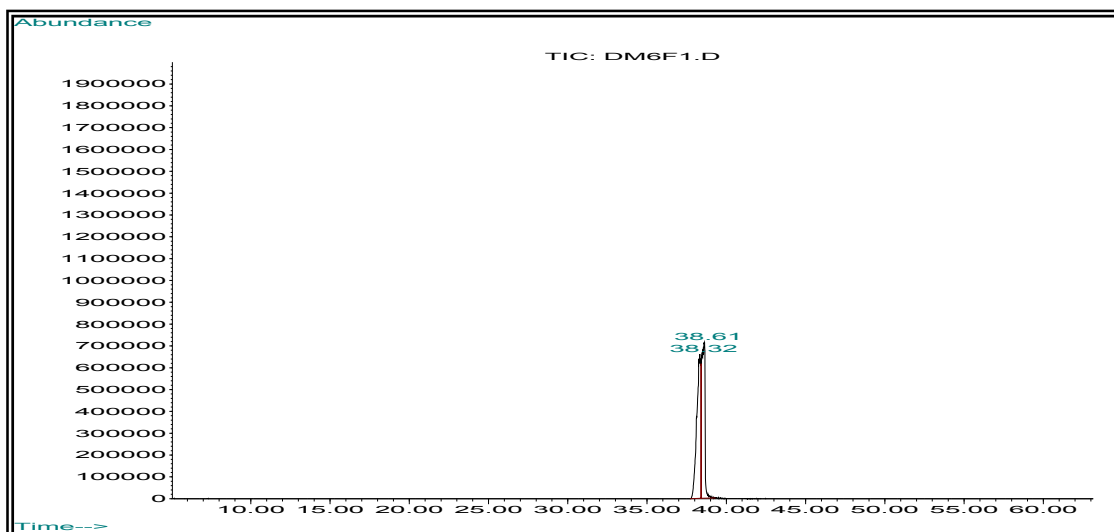
**II-2.1.** Espectro masas de la *cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 2*.



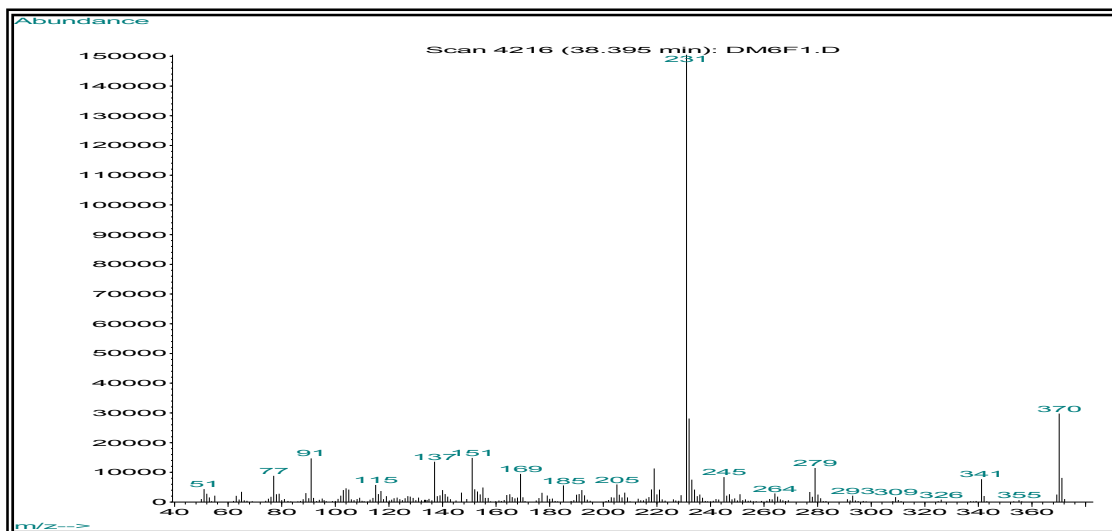
**II-2.2.** Espectro de masas del dímero del isoeugenol en la síntesis de la 8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2**.



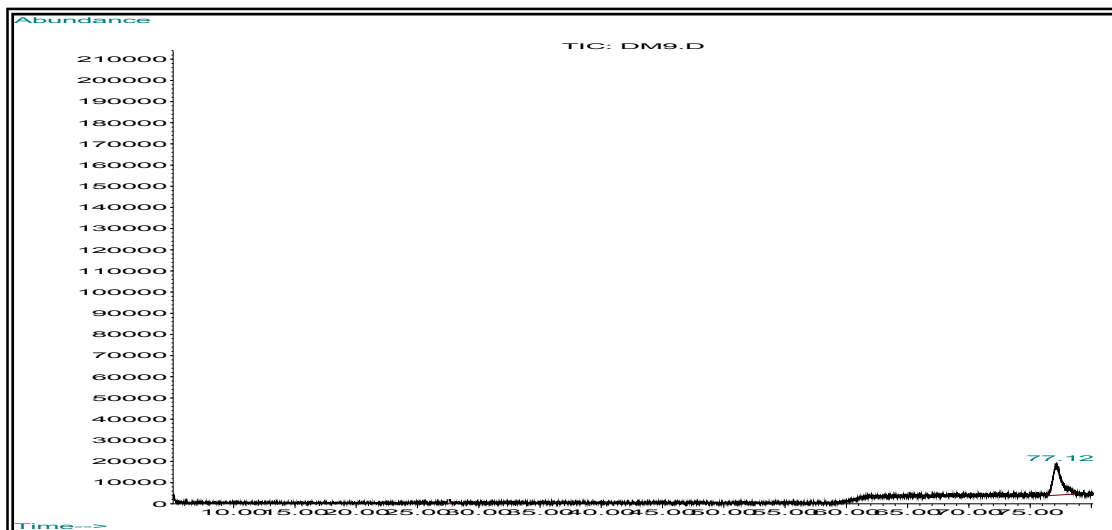
**II-6.** Cromatograma de la *trans-trans*-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **6**.



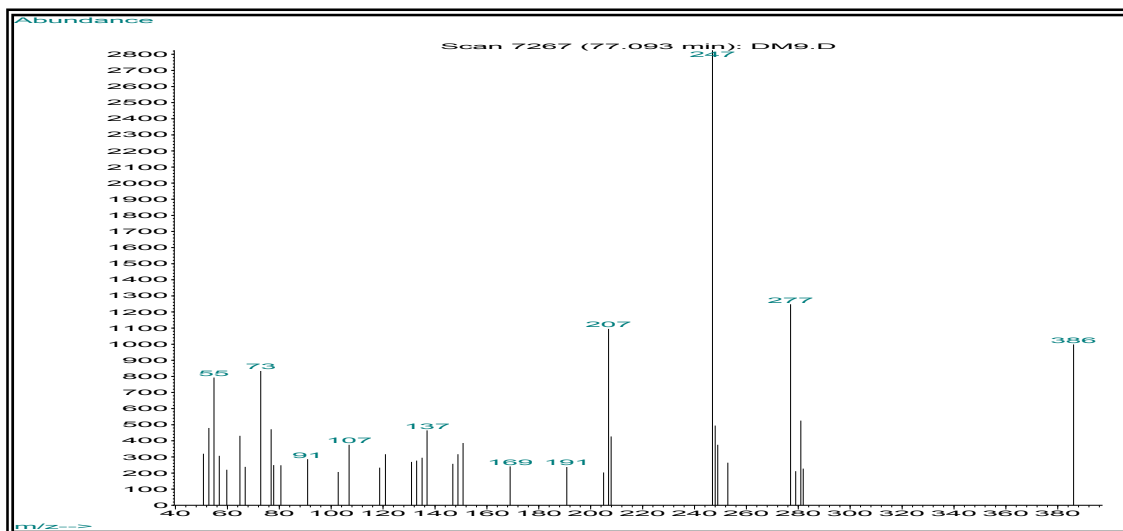
**II-6.1.** Cromatograma de la *trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina* **6**.



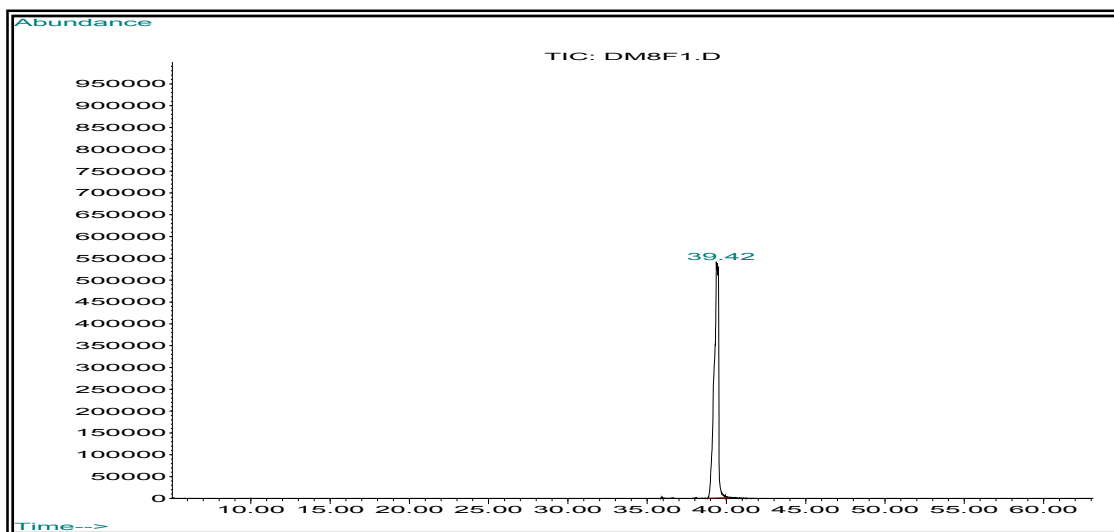
**II-7.** Cromatograma de la *trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina* **7**.



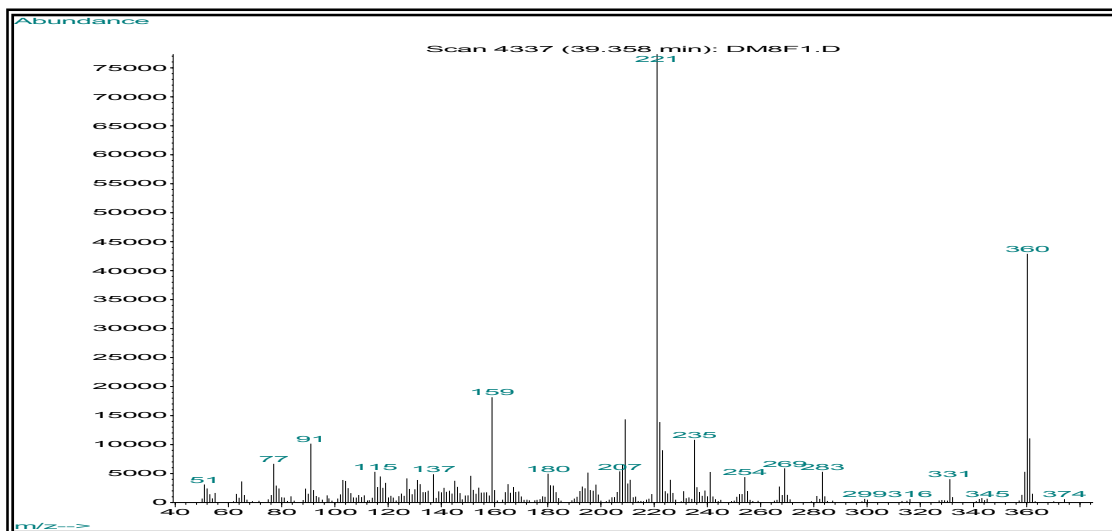
**II-7.1.** Espectro de masas de la *trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 7*.



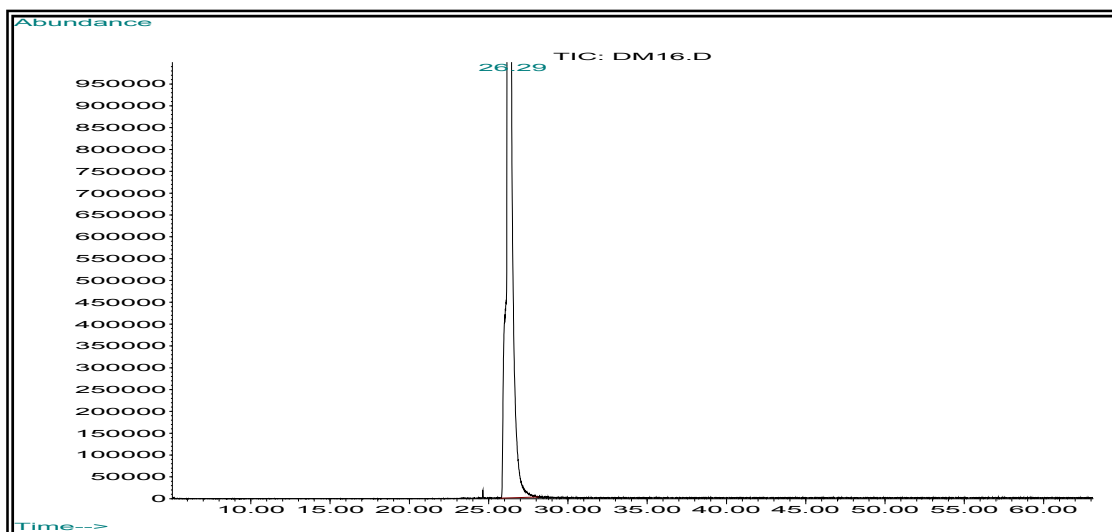
**II-10.** Cromatograma de la *cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 10*.



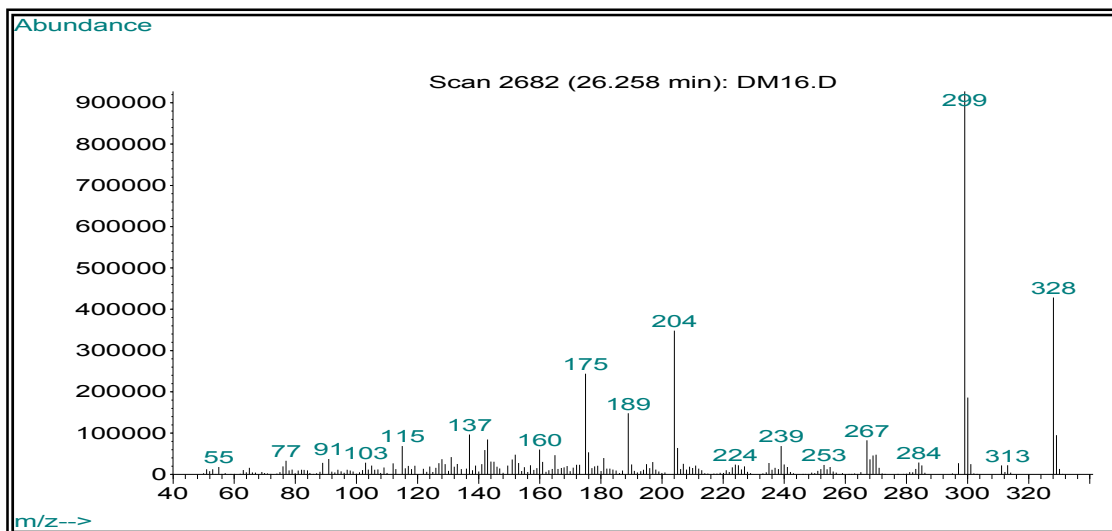
**II-10.1.** Espectro de masas de la *cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina* **10**.



**II-12.** Cromatograma del *cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol* (diisoeugenol) **12**.

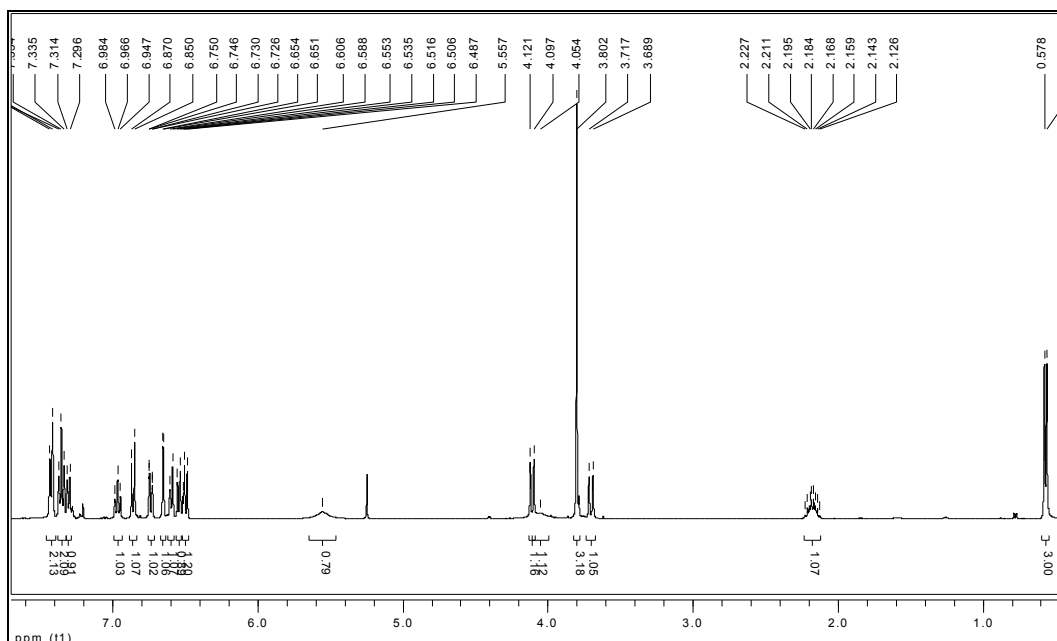


**II-12.1.** Espectro de masas del *cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol* (*diisoeugenol*) **12**.

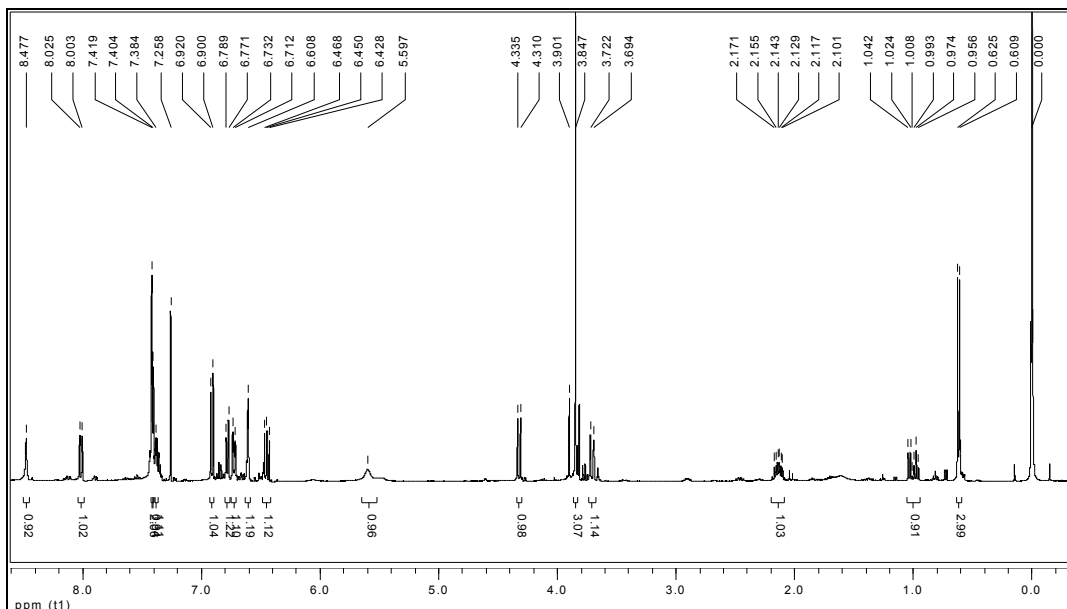


**ANEXOS III. Espectros de RMN <sup>1</sup>H de las moléculas obtenidas**

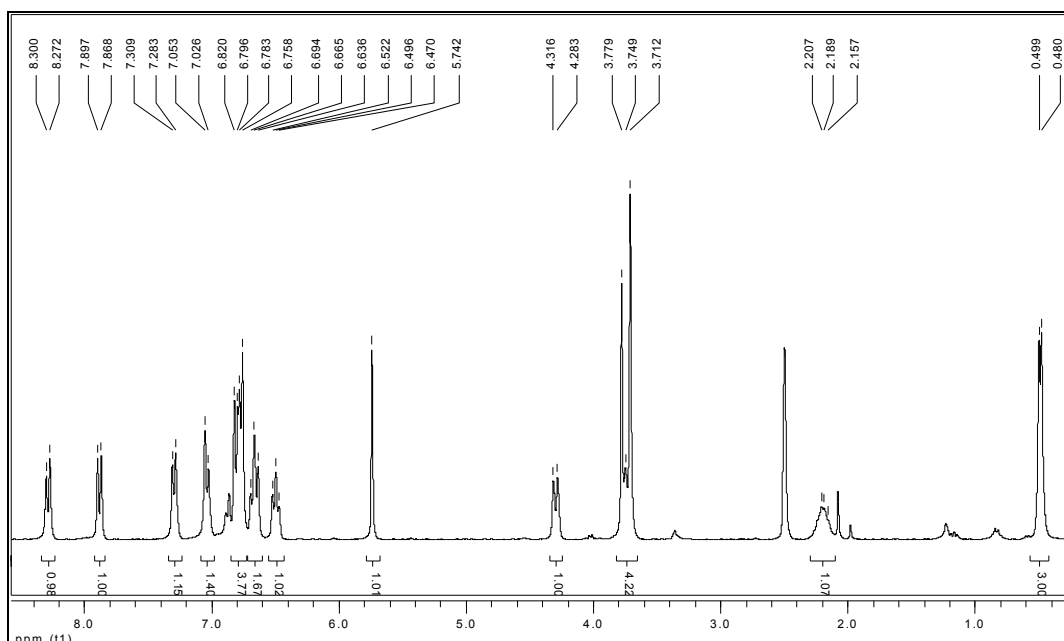
**III-1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la *trans-trans-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina* **1**.



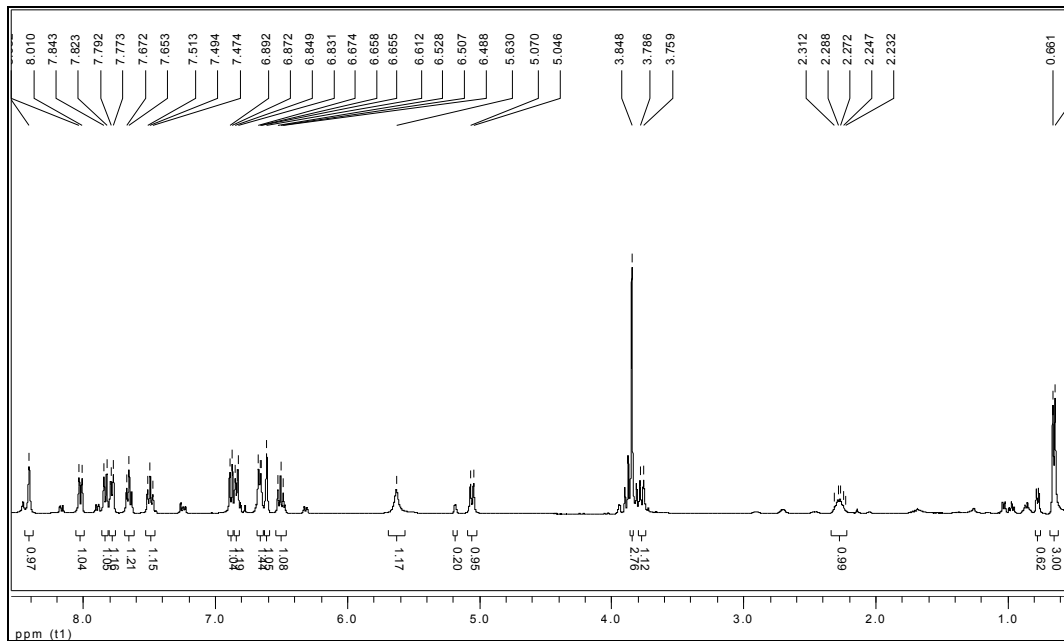
**III-2.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la *cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 2*.



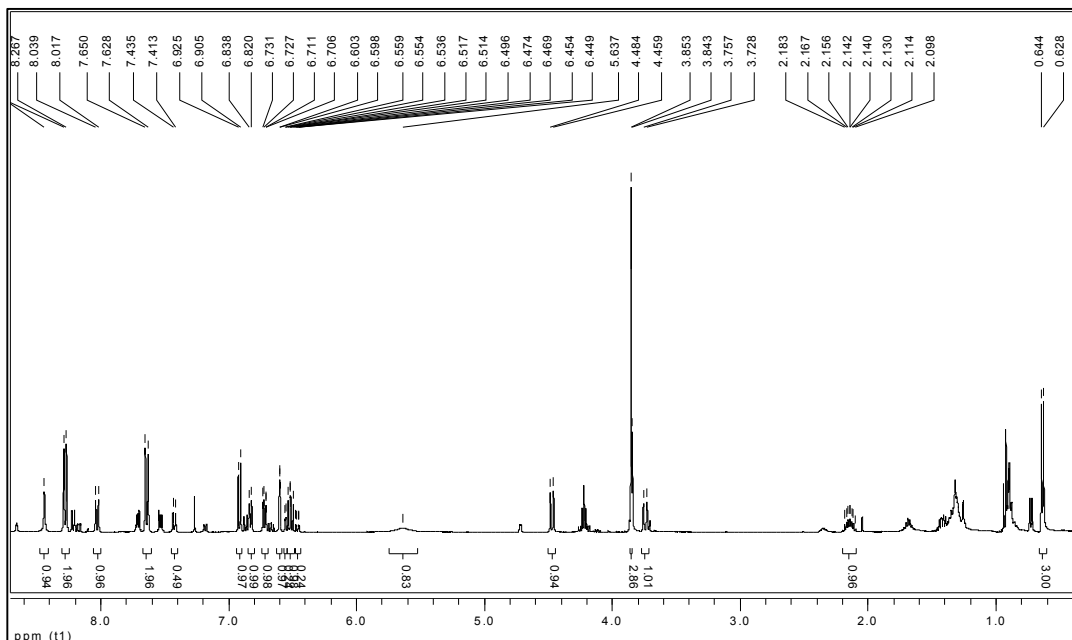
**III-3.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la *cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 3*.



**III-4.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la *cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina* **4**.

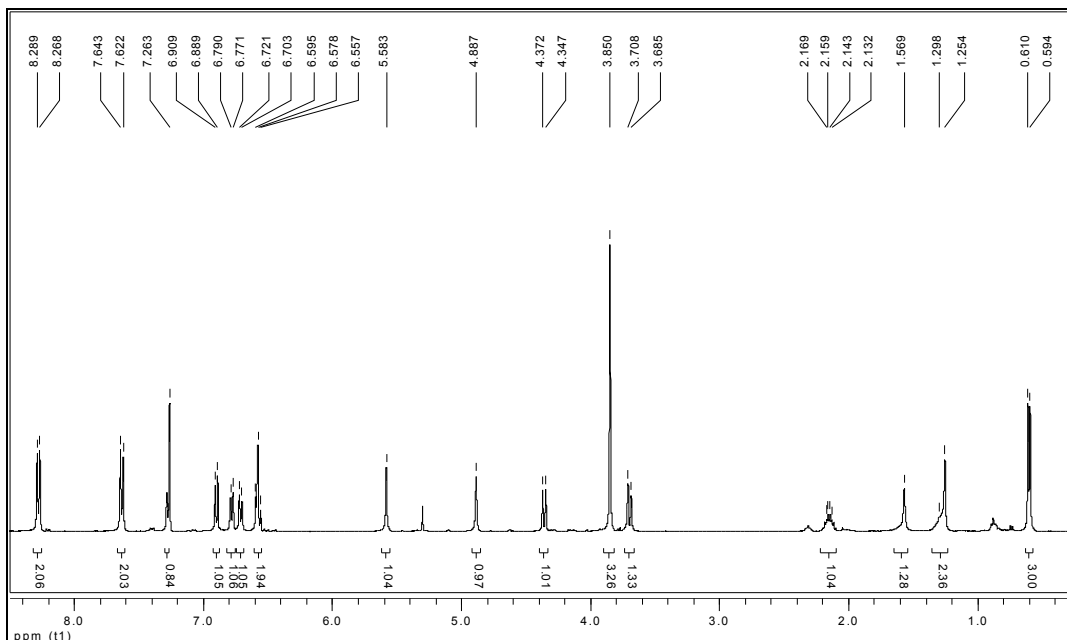


**III-5.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la *cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina* **5**.

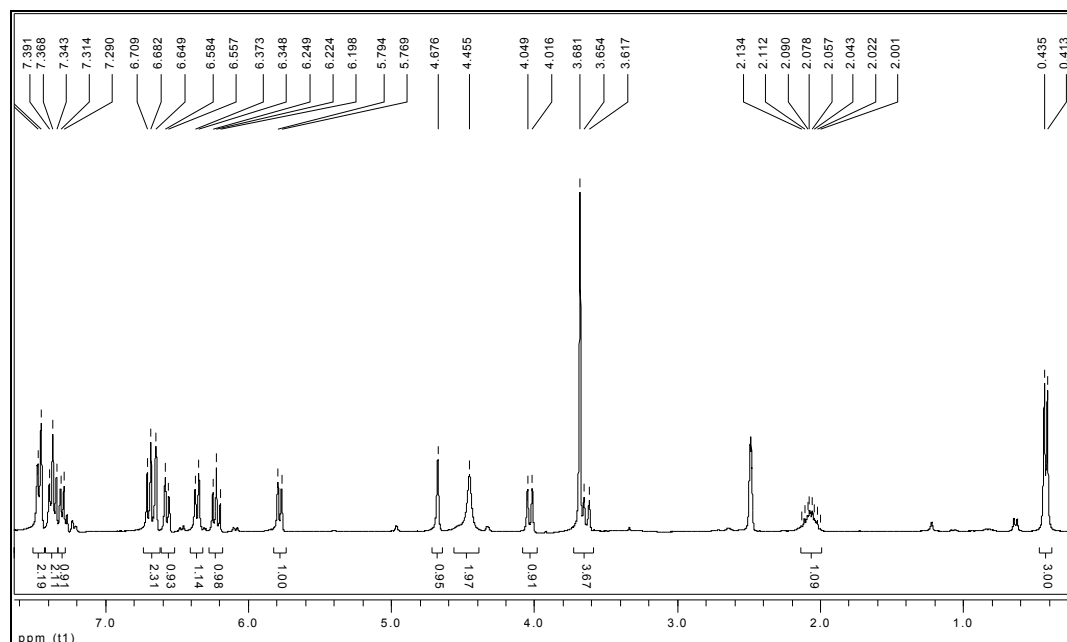




**III-8.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la *trans-trans*-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **8**.



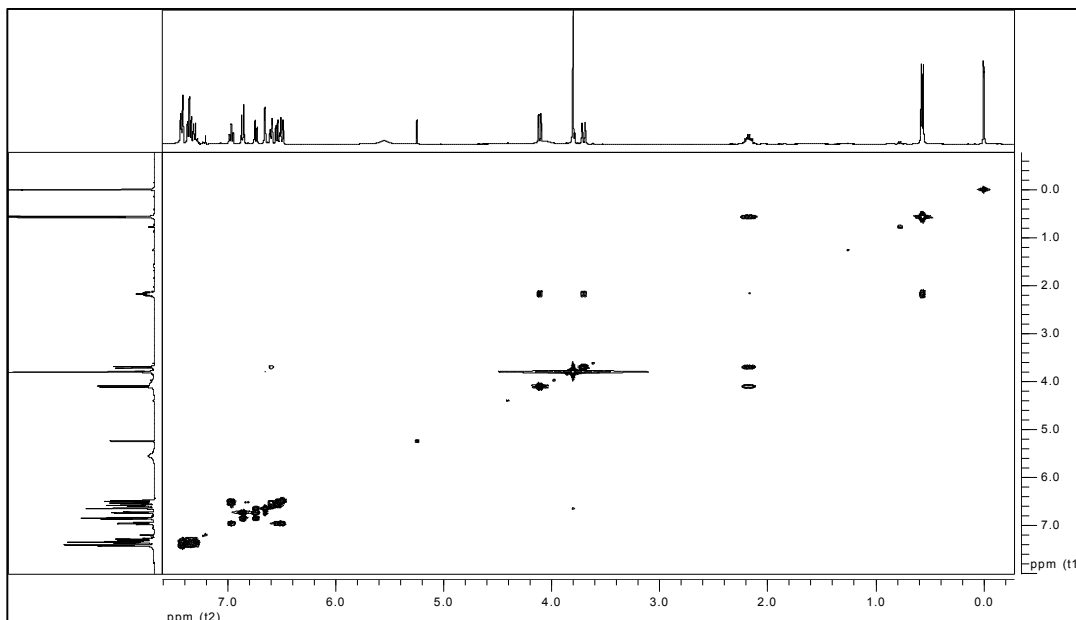
**III-10.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la *cis-trans/trans-trans*-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **10**.



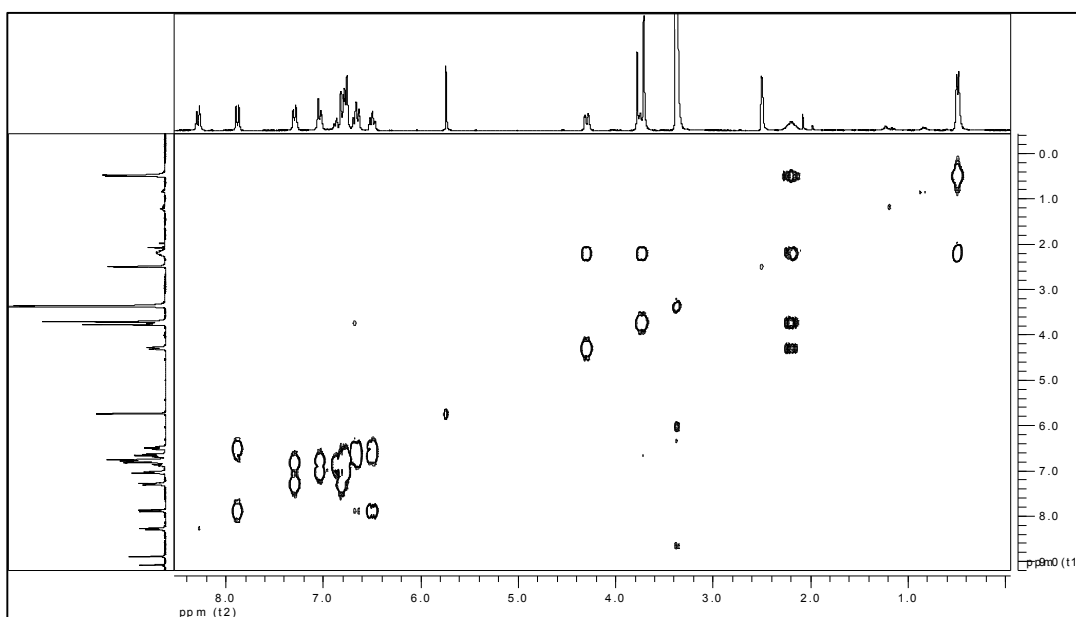


## ANEXOS IV. Espectros COSY de algunas de las moléculas obtenidas

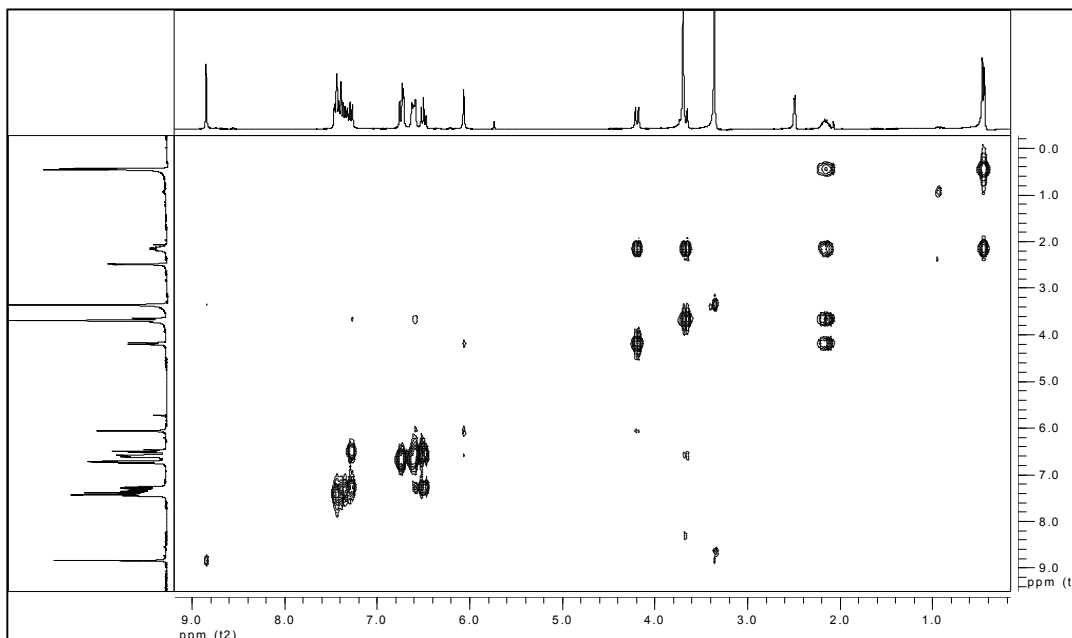
**IV-1.** Espectro COSY de la *trans-trans*-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **1**.



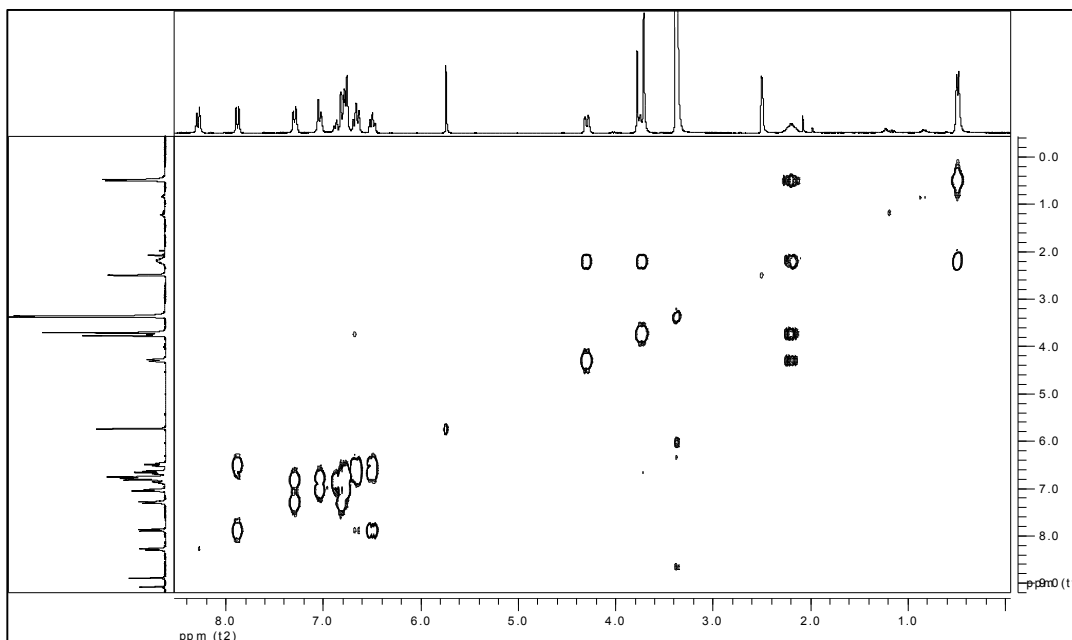
**IV-3.** Espectro COSY de la *cis-trans/trans-trans*-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3**.



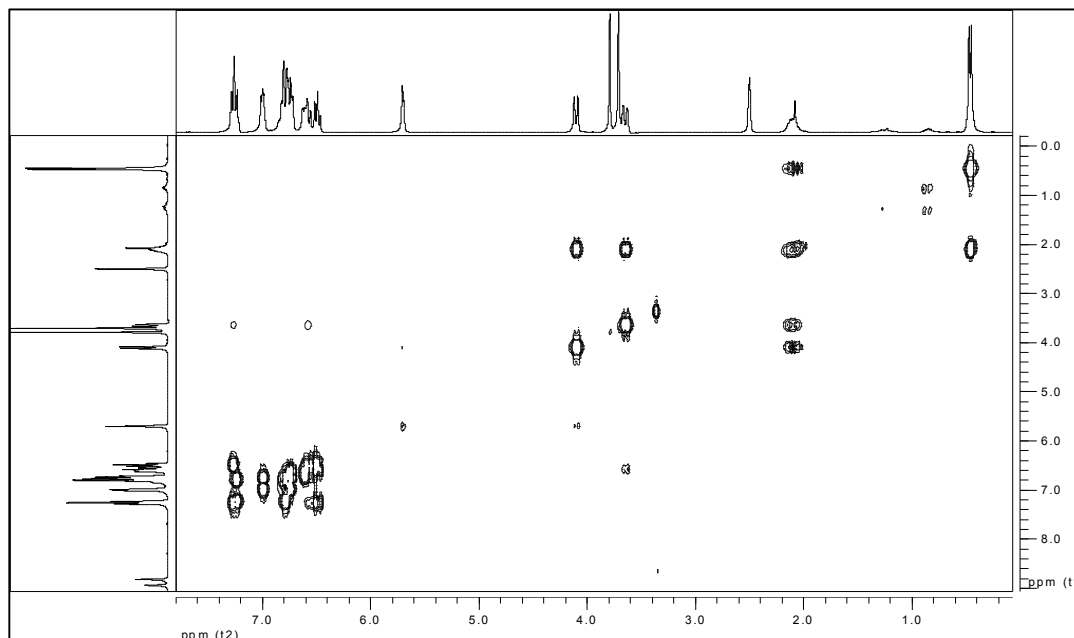
**IV-6.** Espectro COSY de la *trans-trans*-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **6**.



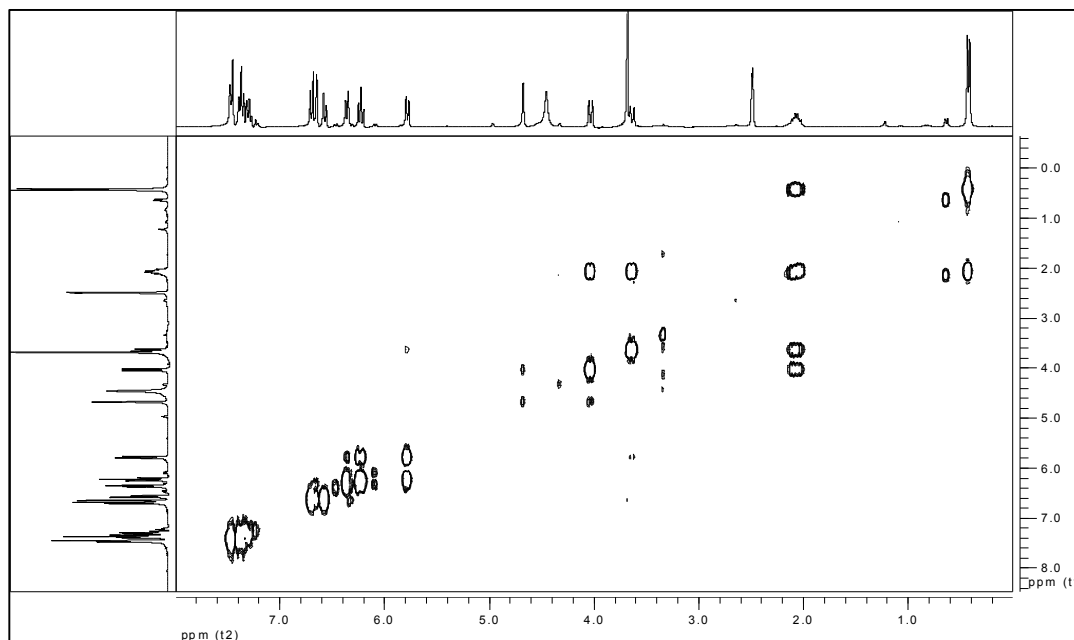
**IV-7.** Espectro COSY de la *trans-trans*-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7**.



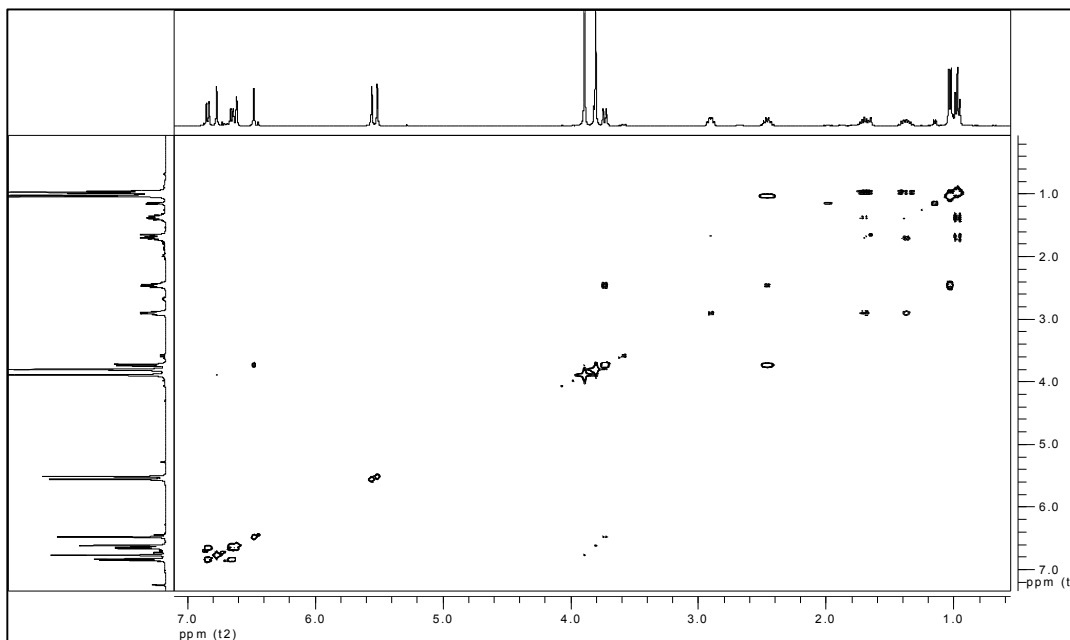
**IV-10.** Espectro COSY de la *cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 10*.



**IV-11.** Espectro COSY de la *cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 11*.

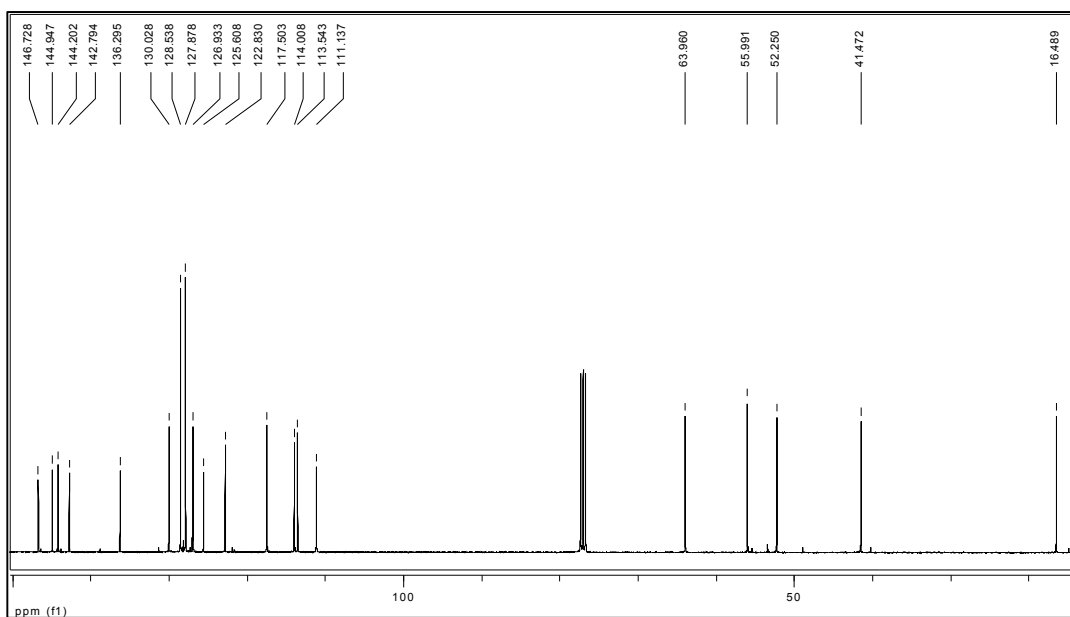


**IV-12.** Espectro COSY  $^1\text{H}$  del *cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol* (*diisoeugenol*) **12**.

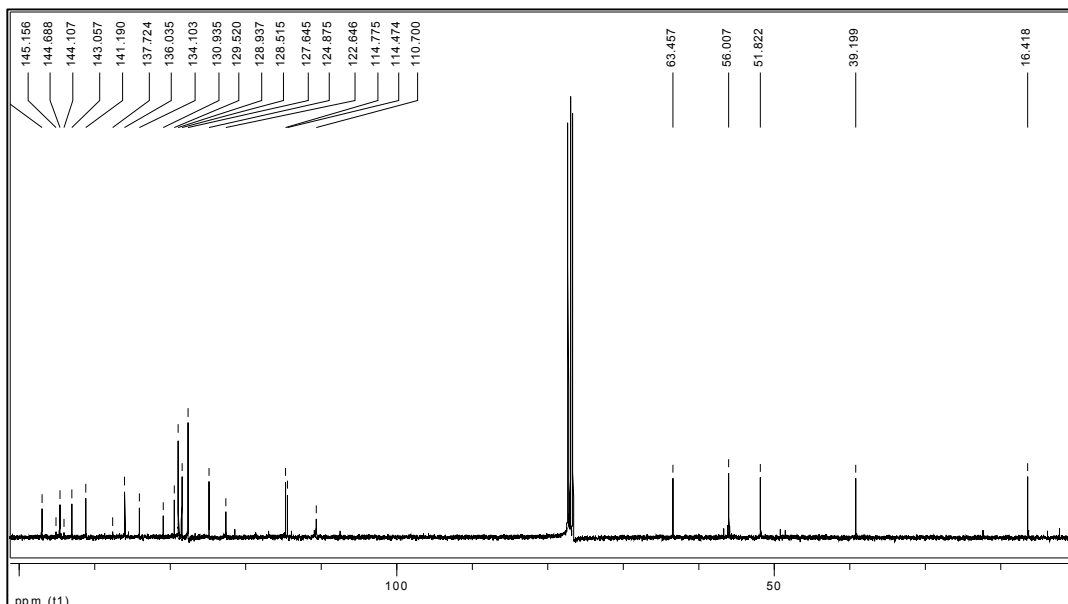


**ANEXOS V. Espectros RMN  $^{13}\text{C}$  de las moléculas obtenidas**

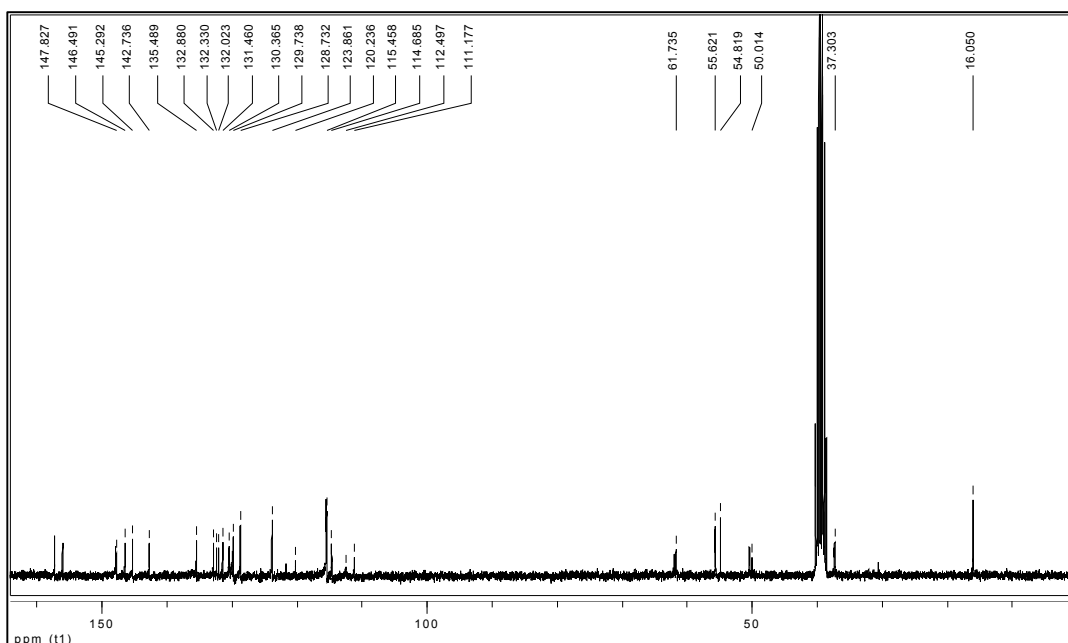
**V-1.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la *trans-trans-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina* **1**.



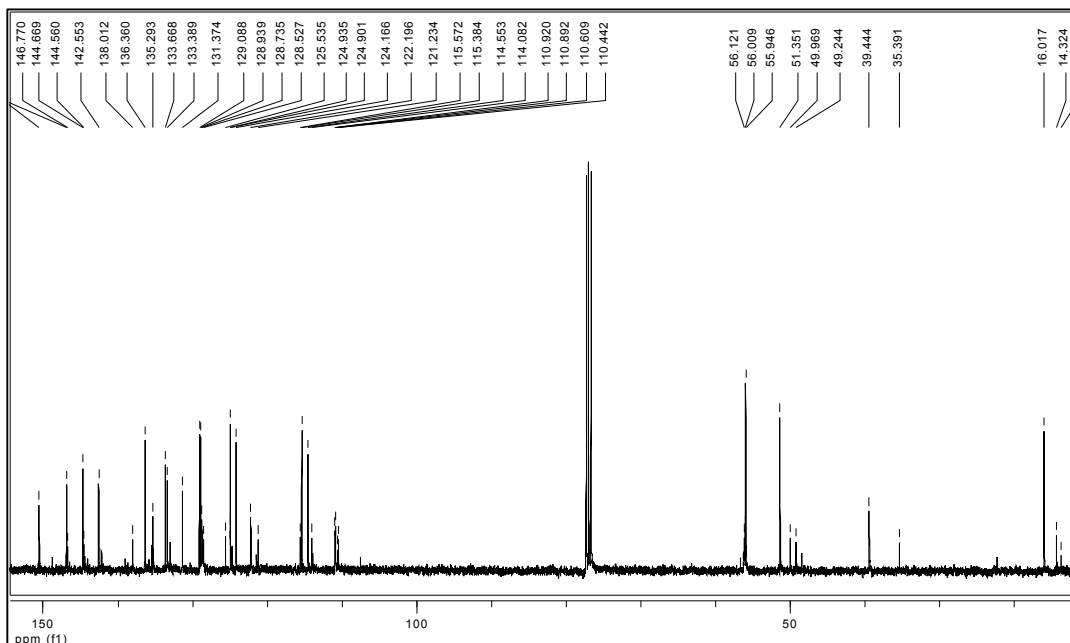
**V-2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la *cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 2*.



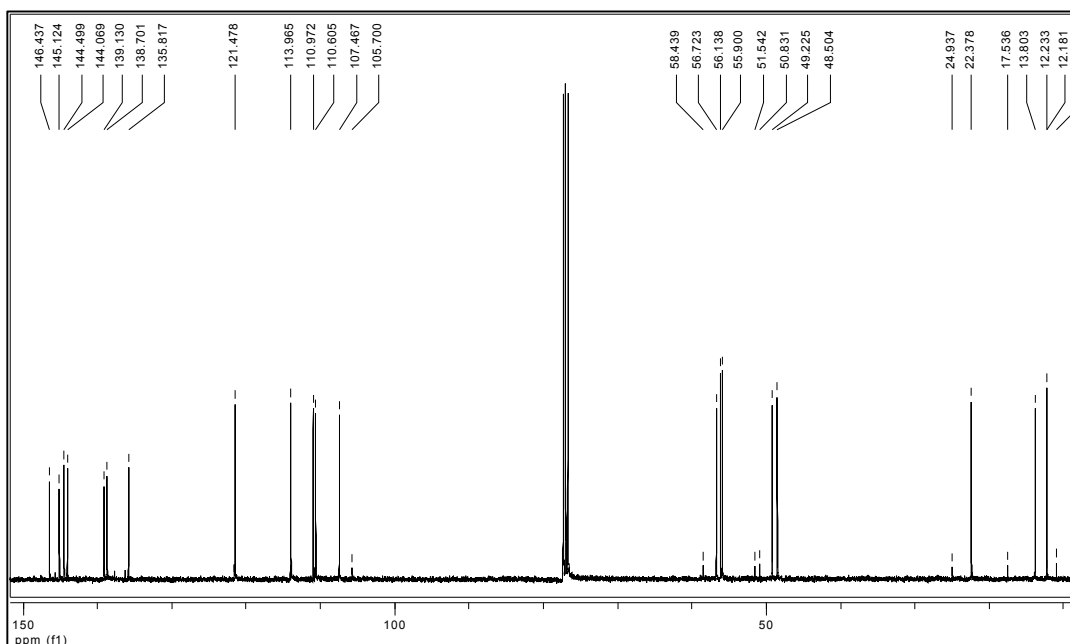
**V-3.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la *cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 3*.



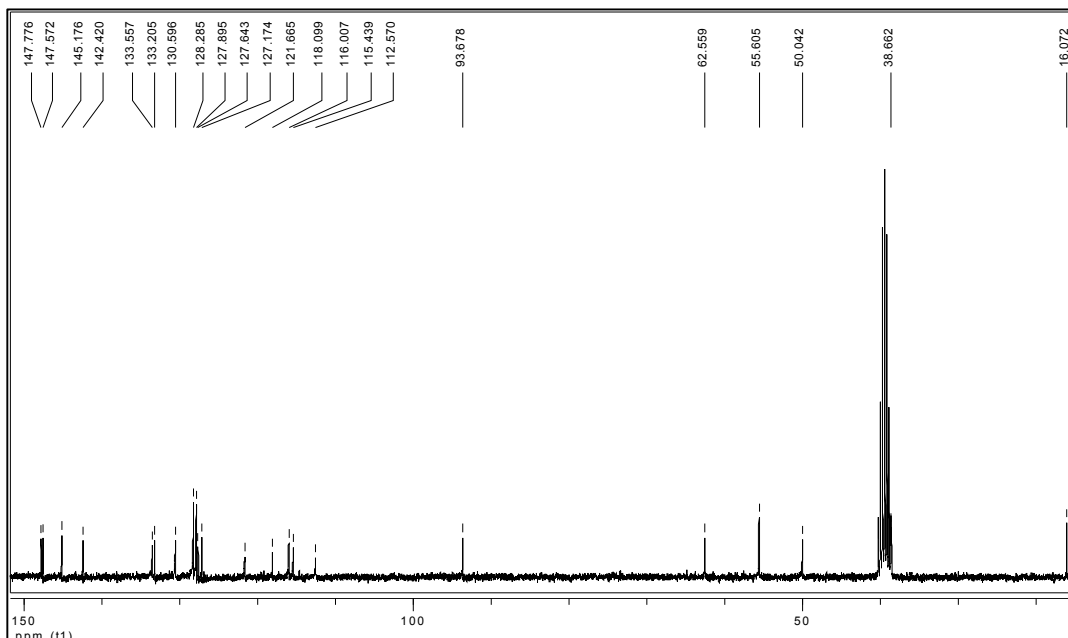
**V-4.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la *cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina* **4**.



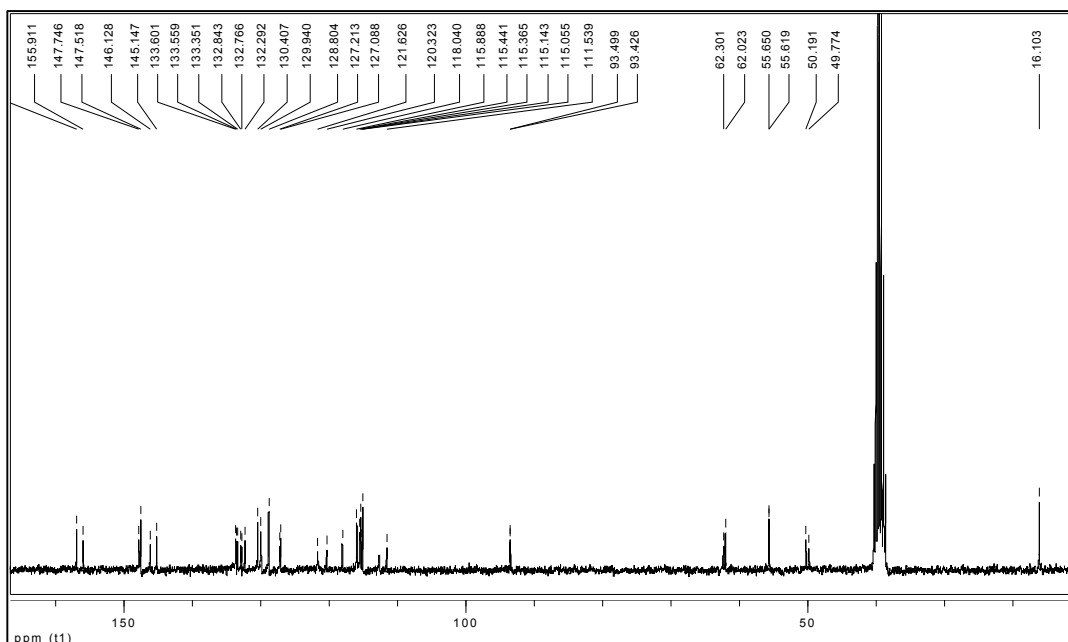
**V-5.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la *cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina* **5**.



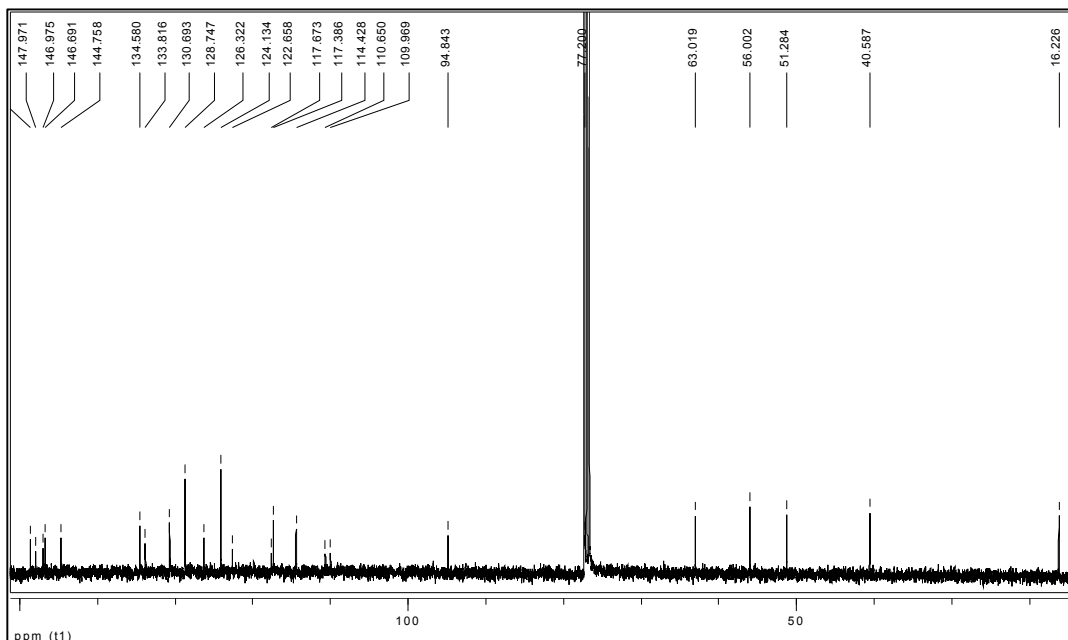
**V-6.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la *trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 6*.



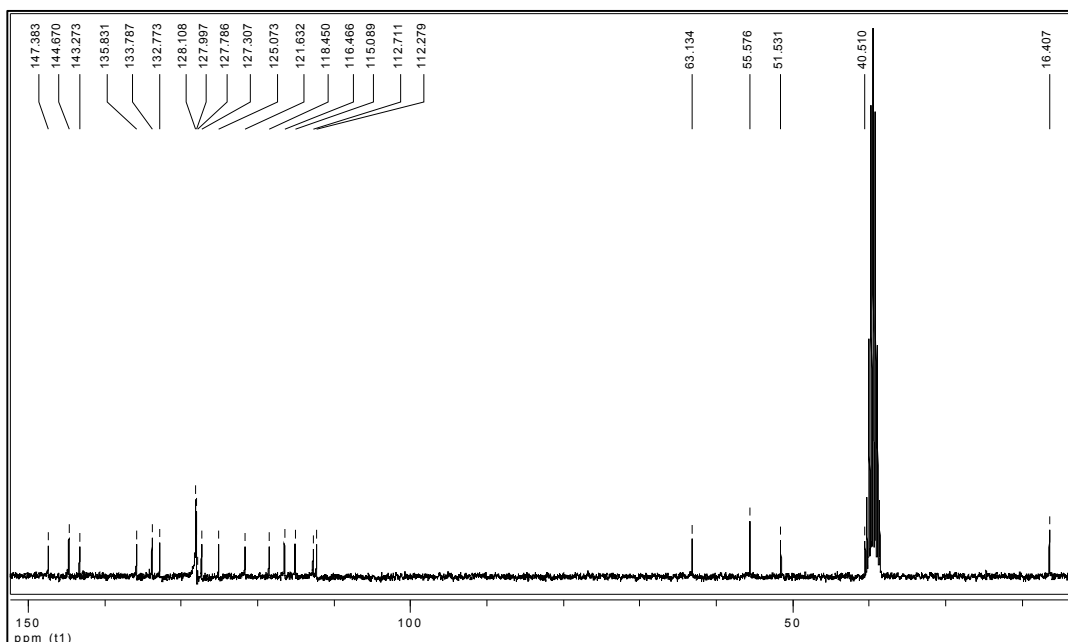
**V-7.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de *trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 7*.



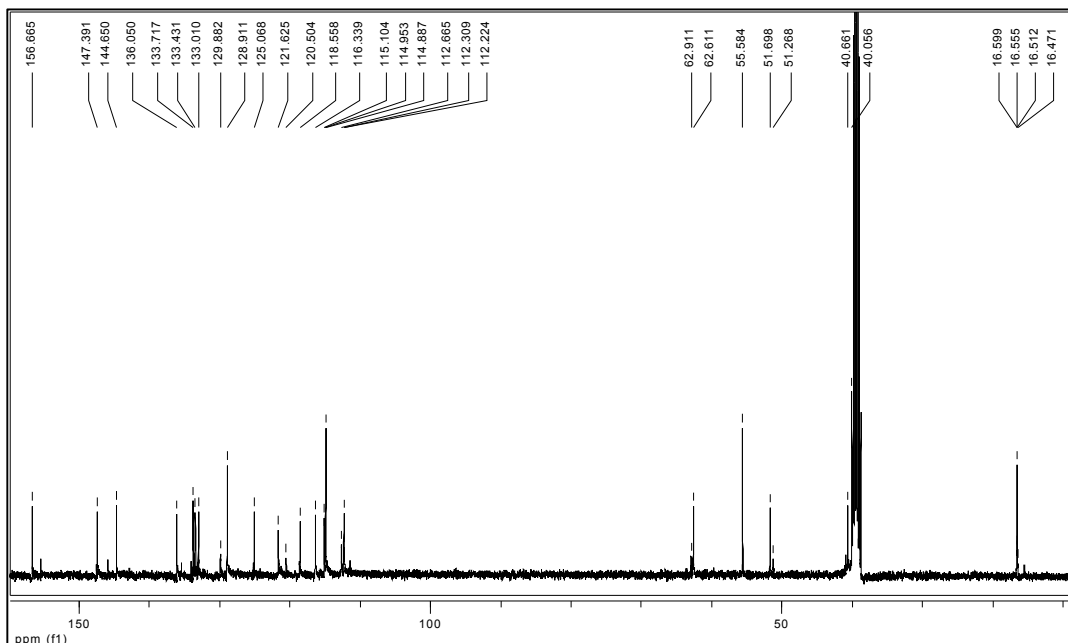
**V-8.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la *trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina* **8**.



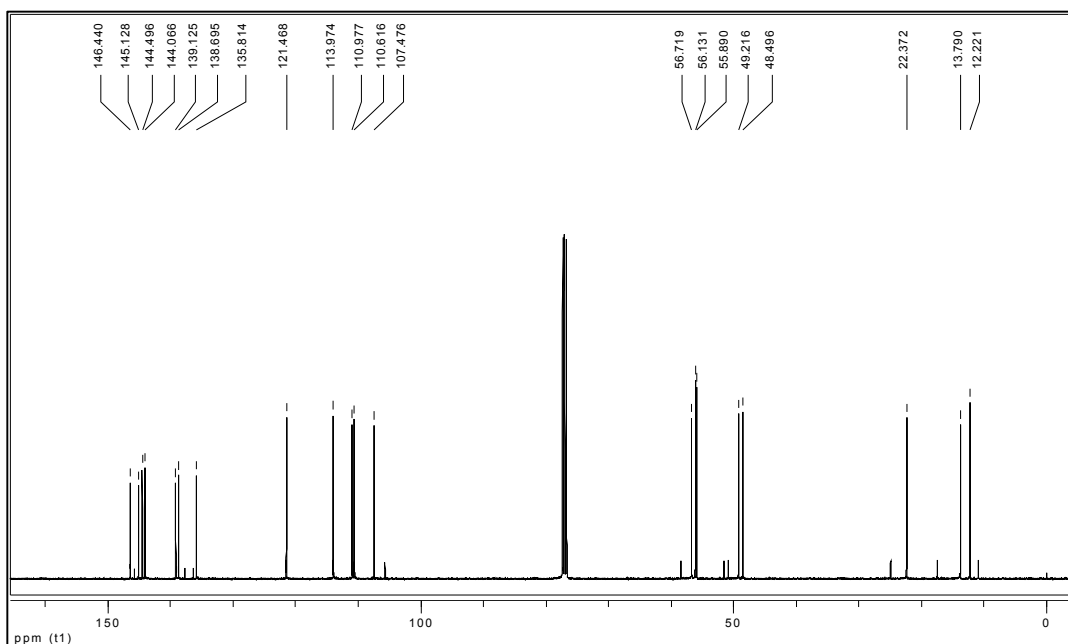
**V-10.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la *cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina* **10**.



**V-11.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la *cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 11*.

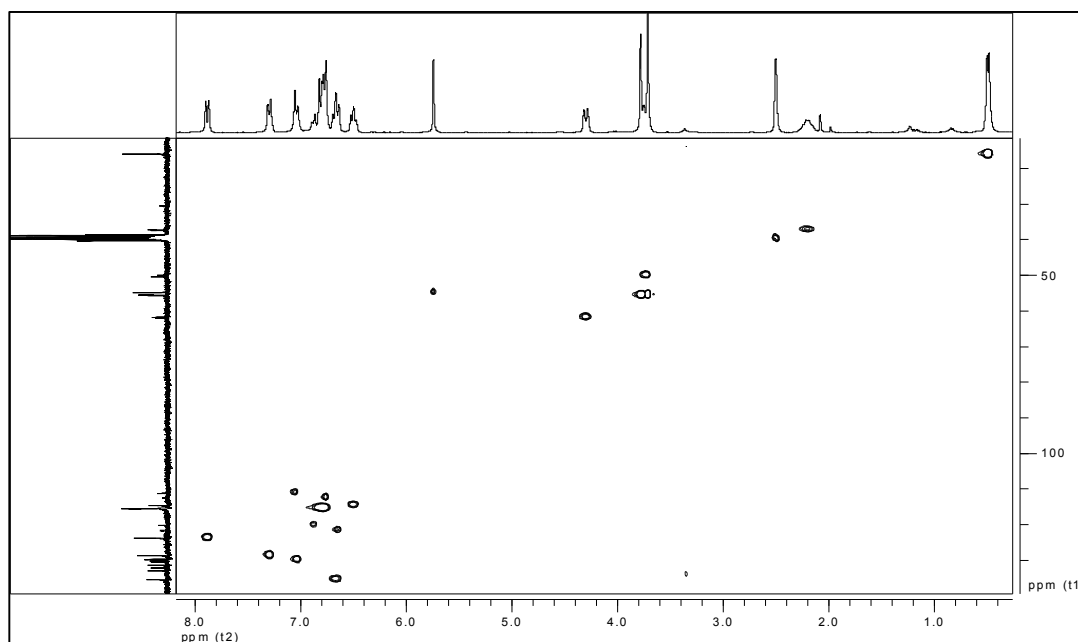


**V-12.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del *cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol (diisoeugenol) 12*.

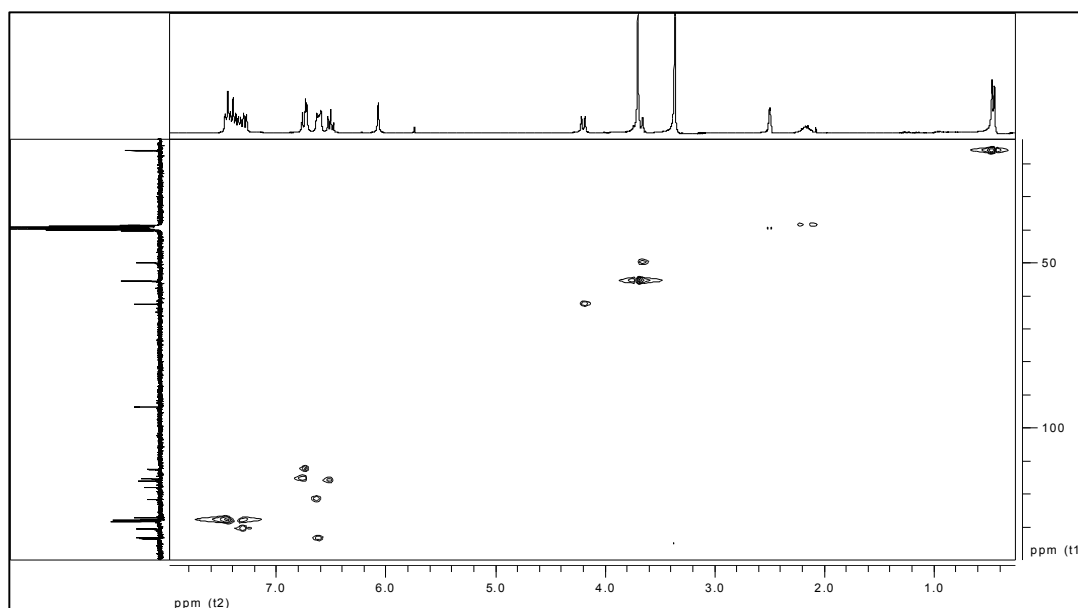


## ANEXOS VI. Espectros HSQC de algunas de las moléculas obtenidas

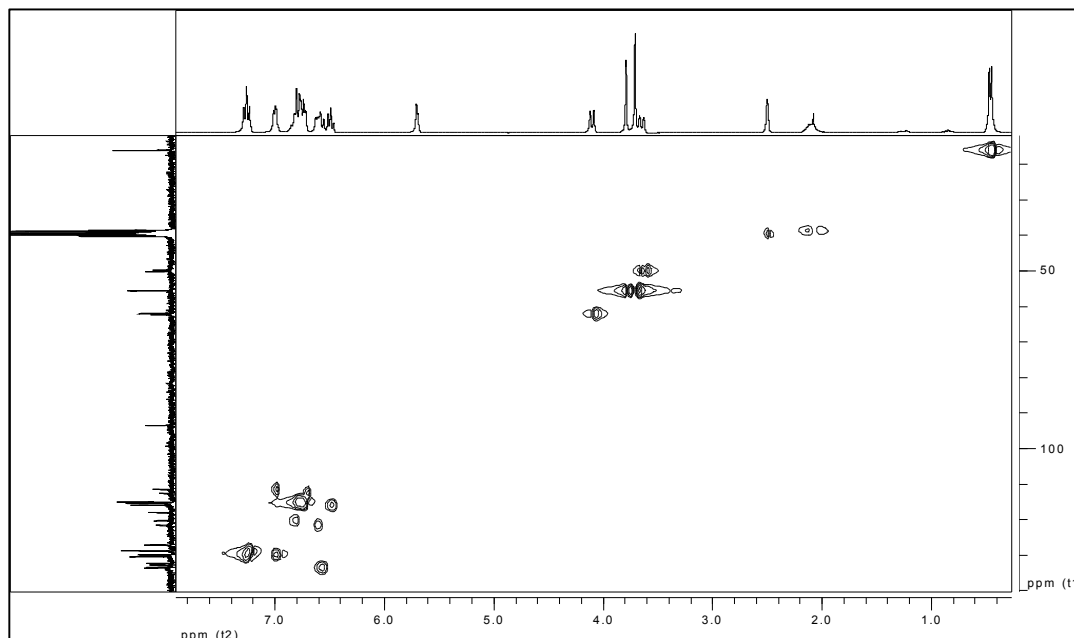
**VI-2.** Espectro HSQC de la *cis-trans/trans-trans-8-nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 2*.



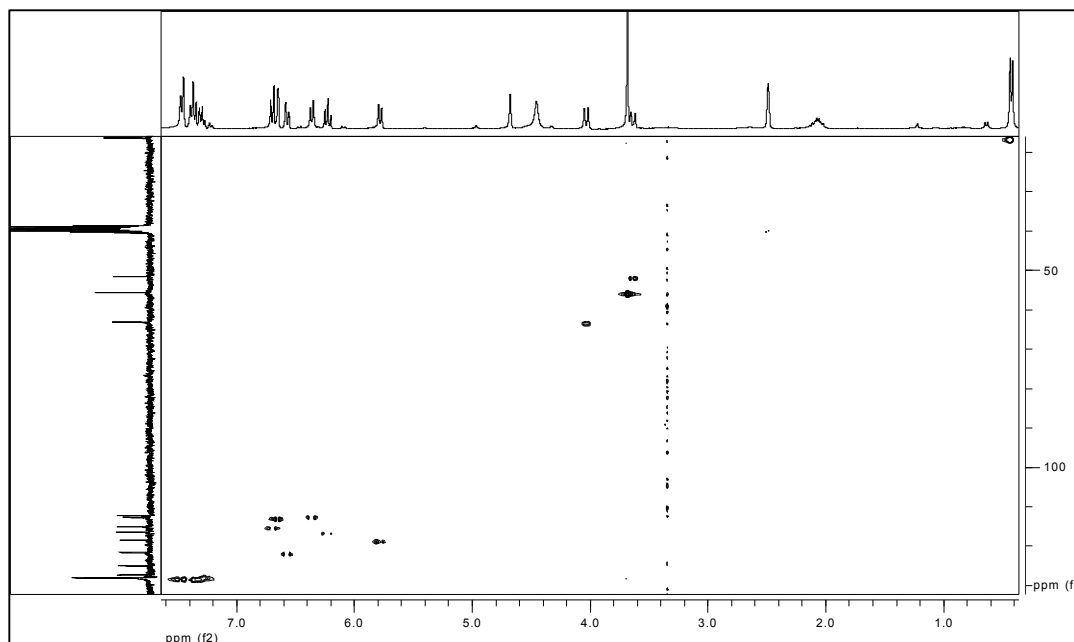
**VI-6.** Espectro HSQC de la *trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 6*.



**VI-7.** Espectro HSQC de *trans-trans-8-ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-fenol)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 7*.

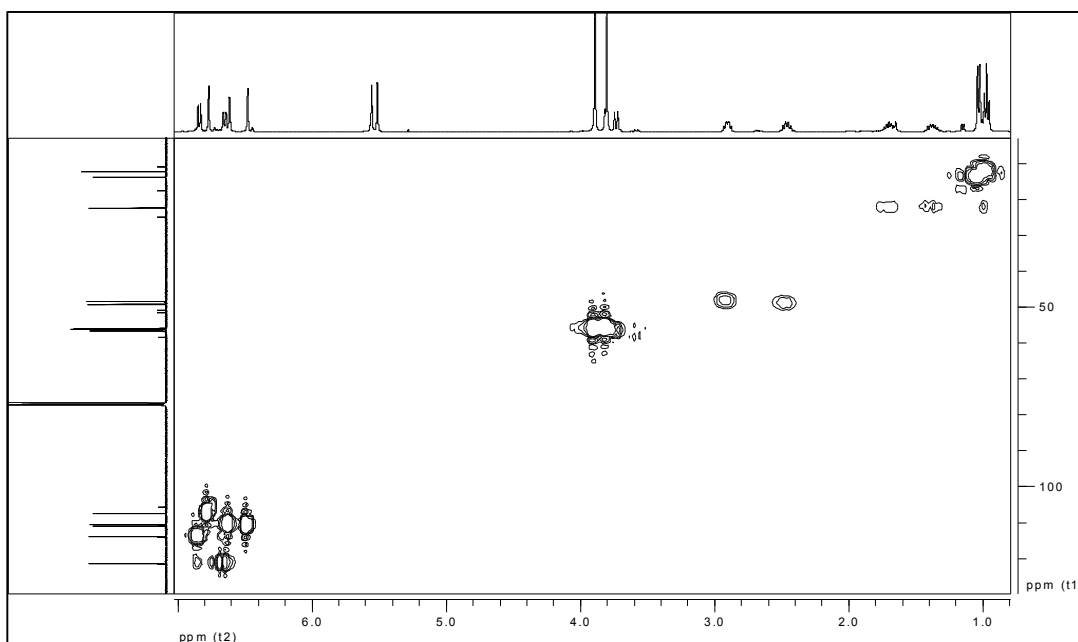


**VI-10.** Espectro HSQC de la *cis-trans/trans-trans-8-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 10*.



## ANEXOS VII. Espectro HMQC y HMBC de 12

VII-12.1. Espectro HMQC del *cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol* (*diisoeugenol*) 12.



VII-12.2. Espectro HMBC del *cis-trans/trans-trans-1-etil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-2-metil-indan-5-ol* (*diisoeugenol*) 12.

