

**SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS QUINOLÍNICOS 3,4-DISUSTITUIDOS VÍA
REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA, COMPUESTOS
HETEROCÍCLICOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA**

JORGE HUMBERTO ROMERO DAZA

**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
DIVISIÓN DE DESARROLLO DE NUEVAS METODOLOGÍAS EN SÍNTESIS.**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
AGOSTO
2014**



**SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS QUINOLÍNICOS 3,4-DISUSTITUIDOS VÍA
REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA, COMPUESTOS
HETEROCÍCLICOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA**

JORGE HUMBERTO ROMERO DAZA

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

Director

ARNOLD RAFAEL ROMERO BOHÓRQUEZ

Doctor en Química

**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
DIVISIÓN DE DESARROLLO DE NUEVAS METODOLOGÍAS EN SÍNTESIS.**

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

BUCARAMANGA

AGOSTO

2014

DEDICATORIA

Quiero dedicar este logro, primero que todo a DIOS quien lo hizo posible. Dedico este trabajo a mi esfuerzo como persona, pues en momentos difíciles dude, pero segui adelante hasta llegar donde estoy. Dedicar este trabajo a mis padres Yenny Daza y Humberto Romero y mis hermanos Diana Romero y Jesús Romero, quienes me apoyaron constantemente durante estos años en la universidad y a quienes les demostre que nada es imposible y que todo esta a nuestro alcance si nos lo proponemos, a mi Padre y Madre quienes me brindaban su amor, comprension y apoyo moral durante esas etapas de duda, que supere gracias a ellos. A mi tia Orfilia quien me brindo su apoyo constante desde el inicio hasta el final de esta etapa. A Girney Giraldo, quien me brindo su comprension, su amor y su apoyo, dándome valiosos consejos que hasta el dia de hoy son valiosos para mí.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer cordial y afectuosamente:

A DIOS todo poderoso por haberme dado la oportunidad de culminar exitosamente esta primera parte de mi proyecto de vida.

A mi madre, YENNY MERCEDES DAZA GALVIZ y HUMBERTO JOSE ROMERO RODRIGUEZ, y mis hermanos Diana Romero y Jesus Romero por su apoyo incondicional, por estar siempre a mi lado evitando desfallecer desde el primer momento y recordar que este esfuerzo tenía un gran fruto al final.

Al profesor Arnold Romero, por haberme acogido en su grupo de investigación, y por haberme guiado en esta fase de mi carrera, que a pesar de las adversidades, estuvo como guía durante el desarrollo del trabajo enseñándome su conocimiento como profesional y como persona.

A Girney Giraldo, mi querida novia, por haberme brindado su apoyo, amor y comprensión, por haber recibido de ella todos esos consejos que son invaluable y que he apreciado mucho.

Al grupo de amigos del laboratorio, Cala, William, Fausto, Camilo, Acelas, Leon, Aurora, Karime, Silvia y demás personas, por haber hecho ese paso por el laboratorio, un tiempo agradable durante el trabajo de tesis.

Y a todas las personas que en general, siempre estuvieron pendientes, y estuvieron motivándome hacia mi formación como profesional.

TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
INTRODUCCIÓN	22
1. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	
1.1. Importancia biológica de las tetrahydroquinolinas.....	25
1.2. Rutas sintéticas para la generación de tetrahydroquinolinas	29
1.3. La reacción de Diels-Alder (DA)	31
1.3.1. Reacción Imino Diels-Alder (iDA)	32
1.3.2. Reacción imino Diels-Alder Catiónica [$4\pi^+ + 2\pi$] (iDAcat) y generación de tetrahydroquinolinas.....	35
2. OBJETIVOS	
2.1. Objetivo General	40
2.2. Objetivos Específicos	40
3. PARTE EXPERIMENTAL	
3.1. Consideraciones generales.....	42
3.2. Obtención “ <i>One-Pot</i> ” de las <i>N</i> -bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas vía reacción de cicloadición imino Diels-Alder catiónica de tres componentes catalizada por HCl (2N)	43
3.3. Desbencilación catalítica de los derivados <i>N</i> -bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas para la obtención de las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas.....	56

4.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	
4.1.	Obtención de las <i>N</i> -bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas vía reacción de cicloadición imino Diels-Alder catiónica [4 ⁺ +2]	66
4.1.1.	Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de las <i>N</i> -bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas. Influencia del catalizador y del medio de reacción.	69
4.1.2.	Síntesis “ <i>one pot</i> ” de las <i>N</i> -bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas 1-18 vía reacción imino Diels-Alder catiónica de tres componentes, mediada por HCl	74
4.1.2.1.	Estereoquímica de los derivados <i>N</i> -bencil-4-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos	91
4.2.	Obtención de los compuestos 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos 19-30 vía reacción de desbencilación catalítica	94
5.	CONCLUSIONES	108
	CITAS BIBLIOGRÁFICAS	110
	BIBLOGRAFÍA	116
	ANEXOS	123

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Efecto del catalizador en la síntesis de la <i>N</i> -bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4 a 25°C y CH ₃ CN como disolvente	70
Tabla 2. Estudio del efecto del disolvente en la reacción iDAcat empleando como catalizador HCl (2N) a temperatura ambiente.....	73
Tabla 3. Diversas <i>N</i> -bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 1-18 sintetizadas, empleando propenilbencenos (<i>trans</i> -anetol e isoeugenol) como dienófilos.....	75
Tabla 4. Señales observadas en los espectros IR para las THQ's 1-7 , y 10-16	79
Tabla 5. Señales correspondientes a la relación <i>m/z</i> de los aductos moleculares para las tetrahydroquinolinas 2-7 y 11-13 , 15 y 16	80
Tabla 6. Registros espectrales ¹ H-RMN de las <i>N</i> -bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 1-7	89
Tabla 7. Registros espectrales ¹ H-RMN de las <i>N</i> -bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 10-16	90
Tabla 8. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos 19-30	95
Tabla 9. Principales bandas de absorción en el espectro IR para las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 19-30	96
Tabla 10. Conjunto de señales correspondientes a la relación <i>m/z</i> de los aductos moleculares para las tetrahydroquinolinas 20 y 30	99
Tabla 11. Registros espectrales ¹ H-RMN de las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 19-24	106
Tabla 12. Registros espectrales ¹ H-RMN de las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 25-30	107

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1: Productos quinolínicos naturales con actividad farmacológica.....	24
Figura 2: Derivados quinolínicos con potente actividad antiparasitaria	25
Figura 3: Antibióticos naturales tetrahydroquinolínicos	26
Figura 4: Quinolinas sintéticas con actividad biológica.....	26
Figura 5: Tetrahydroquinolinas híbridas con actividad farmacológica	27
Figura 6: Tetrahydroquinolinas antiparasitarias sintetizadas en el LQOBio.....	28
Figura 7: Tetrahydroquinolinas antifúngicas sintetizadas en el LQOBio	28
Figura 8: Análisis retro-sintético mediante desconexiones en los enlaces del sistema tetrahydroquinolínico	29
Figura 9: Estructuras de las <i>N</i> -bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas <u>1-18</u> obtenidas mediante el uso de propenilbencenos comerciales como dienófilos	43
Figura 10: Estructuras de las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas <u>19-30</u> obtenidas	56
Figura 11: Espectro infrarrojo para la <i>N</i> -bencil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>6</u>	78
Figura 12: Espectro infrarrojo para la <i>N</i> -bencil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>13</u>	78
Figura 13: Espectro de EM-ESI-IT y fragmentaciones de algunas señales para la tetrahydroquinolina <u>7</u>	82
Figura 14: Espectro de EM-ESI-IT para la tetrahydroquinolina <u>16</u> ., <i>full scan</i> en modo positivo.....	83

Figura 15: Espectro de ^1H -RMN para la <i>N</i> -bencil-6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>4</u>	85
Figura 16: Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H -COSY, para la <i>N</i> -bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>4</u>	86
Figura 17: Señales de los protones metilénicos en ^1H -RMN del fragmento bencílico para las tetrahydroquinolinas <u>4</u> y <u>7</u>	86
Figura 18: Señales de los protones aromáticos del grupo bencílico para las THQ's <u>4</u> (a) y <u>7</u> (b).....	87
Figura 19: Espectro de ^1H -RMN para la <i>N</i> -bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>15</u>	88
Figura 20: Espectro de ^{13}C -RMN para la <i>N</i> -bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>7</u>	91
Figura 21: Posibles diastereoisómeros obtenidos para las tetrahydroquinolinas sintetizadas.....	92
Figura 22: Acoplamientos entre los protones 2-Ha, 2-Hb y 4-H con 3-H correspondientes al núcleo tetrahydroquinolínico.....	93
Figura 23: Representación Ortep para la estructura de la <i>N</i> -bencil-6-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>5</u>	94
Figura 24: Bandas características de absorción en el espectro infrarrojo del compuesto <u>24</u>	97
Figura 25: Bandas características de absorción en el espectro infrarrojo del compuesto <u>28</u>	98
Figura 26: Espectros de EM-ESI-IT para la tetrahydroquinolina <u>20</u> , <i>full scan</i> en modo positivo	100

Figura 27. Espectro de ^1H -RMN de la 6-etil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>21</u>	102
Figura 28. Espectro de ^1H -RMN de la 6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>30</u>	104
Figura 29. Espectro de ^{13}C -RMN para la 6-cloro-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>23</u>	105

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntesis de tetrahydroquinolinas de Corey vía una cicloadición [4+2]	30
Esquema 2: Estado de transición para la reacción Diels-Alder.....	31
Esquema 3: Mecanismos propuestos para la reacción Diels-Alder	32
Esquema 4. Rutas para la construcción del sistema tetrahydroquinolínico	33
Esquema 5: Reacción promovida por BiCl ₃ y CAN para la obtención de tetrahydroquinolinas	34
Esquema 6: Obtención de tetrahydroquinolinas empleando <i>trans</i> -anetol e isoeugenol como dienófilos	34
Esquema 7: Rutas de acceso hacia los 2-azabutadienos catiónicos	35
Esquema 8: Síntesis de aminas pentacíclicas vía reacción iDAcat	36
Esquema 9: Síntesis Síntesis de ciclopenta[c]quinolinas vía cicloadición [4 ⁺ +2] ..	36
Esquema 10: Sistemas tetrahydroquinolínicos obtenidos mediante el uso de benzotriazol como precursor	37
Esquema 11 Síntesis de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas en medio acuoso y Dy(OTf) ₃ como catalizador	37
Esquema 12. Síntesis de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas a partir de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -alquilaminas bajo condiciones oxidativas y CuCl ₂ como catalizador	38
Esquema 13. Síntesis de 4-aryl-3-metiltetrahydroquinolinas vía reacción iDAcat ..	38
Esquema 14. Condiciones para la reacción iDAcat y para la obtención de las <i>N</i> -bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas	66

Esquema 15. Generación de las <i>N</i> -bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u>1-18</u> vía posible intermediario 2-azabutadieno catiónico	67
Esquema 16. Posibles mecanismos de reacción hacia la síntesis de las <i>N</i> -bencil-tetrahidroquinolinas vía imino Diels-Alder catiónica mediada por ácidos.....	69
Esquema 17. Síntesis de la <i>N</i> -bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolina <u>4</u> vía reacción imino Diels-Alder Catiónica	70
Esquema 18. Obtención de las diversas <i>N</i> -bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas vida reacción iDAcat	75
Esquema 19. Obtención de las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u>19-30</u> ..	95

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Espectros relacionados con el compuesto tetrahydroquinolínico <u>3</u> .	
Anexo A-1. Espectro infrarrojo de la <i>trans-N</i> -bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3</u>	125
Anexo A-2. Espectro de masas (ESI-IT) de la <i>trans-N</i> -bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3</u>	125
Anexo A-3. Espectro de ^1H -RMN de la <i>trans-N</i> -bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3</u>	126
Anexo A-4. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>trans-N</i> -bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3</u>	126
Anexo A-5. Espectro de $^1\text{H}^1\text{H}$ -RMN COSY la <i>trans-N</i> -bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3</u>	127
Anexo A-6. Espectro de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -RMN HSQC de la <i>trans-N</i> -bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3</u>	127
Anexo B. Espectros relacionados con el compuesto tetrahydroquinolínico <u>6</u> .	
Anexo B-1. Espectro infrarrojo de la <i>trans-N</i> -bencil-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>6</u>	128
Anexo B-2. Espectro de masas (ESI-IT) de la <i>trans-N</i> -bencil-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>6</u>	128
Anexo B-3. Espectro de ^1H -RMN de la <i>trans-N</i> -bencil-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>6</u>	129
Anexo B-4. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>trans-N</i> -bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>6</u>	129

Anexo B-5. Espectro de $^1\text{H}^1\text{H}$ -RMN COSY de la <i>trans-N</i> -bencil-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>6</u>	130
Anexo B-6. Espectro de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -RMN HSQC de la <i>trans-N</i> -bencil-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>6</u>	130
Anexo C. Espectros relacionados con el compuesto tetrahydroquinolínico <u>7</u> .	
Anexo C-1. Espectro infrarrojo de la <i>trans-N</i> -bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>7</u>	131
Anexo C-2. Espectro de masas (ESI-IT) de la <i>trans-N</i> -bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>7</u>	131
Anexo C-3. Espectro de ^1H -RMN de la <i>trans-N</i> -bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>7</u>	132
Anexo C-4. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>trans-N</i> -bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>7</u>	132
Anexo C-5. Espectro de $^1\text{H}^1\text{H}$ -RMN COSY de la <i>trans-N</i> -bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>7</u>	133
Anexo C-6. Espectro de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -RMN HSQC de la <i>trans-N</i> -bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>7</u>	133
Anexo D. Espectros relacionados con el compuesto tetrahydroquinolínico <u>12</u> .	
Anexo D-1. Espectro infrarrojo de la <i>trans-N</i> -bencil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>12</u>	134
Anexo D-2. Espectro de masas (ESI-IT) de la <i>trans-N</i> -bencil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>12</u>	134
Anexo D-3. Espectro de ^1H -RMN de la <i>trans-N</i> -bencil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>12</u>	135

Anexo D-4. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>trans-N</i> -bencil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>12</u>	135
Anexo D-5. Espectro de $^1\text{H}^1\text{H}$ -RMN COSY de la <i>trans-N</i> -bencil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>12</u>	136
Anexo D-6. Espectro de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -RMN HSQC de la <i>trans-N</i> -bencil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>12</u>	136
Anexo E. Espectros relacionados con el compuesto tetrahydroquinolínico <u>15</u> .	
Anexo E-1. Espectro infrarrojo de la <i>trans-N</i> -bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>15</u>	137
Anexo E-2. Espectro de masas (ESI-IT) de la <i>trans-N</i> -bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>15</u>	137
Anexo E-3. Espectro de ^1H -RMN de la <i>trans-N</i> -bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>15</u>	138
Anexo E-4. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>trans-N</i> -bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>15</u>	138
Anexo E-5. Espectro de $^1\text{H}^1\text{H}$ -RMN COSY de la <i>trans-N</i> -bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>15</u>	139
Anexo E-6. Espectro de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -RMN HSQC de la <i>trans-N</i> -bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>15</u>	139
Anexo F. Espectros relacionados con el compuesto tetrahydroquinolínico <u>16</u>	
Anexo F-1. Espectro infrarrojo de la <i>trans-N</i> -bencil-8-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>16</u>	140
Anexo F-2. Espectro de masas (ESI-IT) de la <i>trans-N</i> -bencil-8-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>16</u>	140

Anexo F-3. Espectro de ^1H -RMN de la <i>trans-N</i> -bencil-8-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>16</u>	141
Anexo F-4. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>trans-N</i> -bencil-8-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>16</u>	141
Anexo F-5. Espectro de $^1\text{H}^1\text{H}$ -RMN COSY de la <i>trans-N</i> -bencil-8-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>16</u>	142
Anexo F-6. Espectro de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -RMN HSQC de la <i>trans-N</i> -bencil-8-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>16</u>	142
Anexo G. Espectros relacionados con el compuesto tetrahydroquinolínico <u>21</u> .	
Anexo G-1. Espectro infrarrojo de la <i>trans</i> -6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>21</u>	144
Anexo G-2. Espectro de ^1H -RMN de la <i>trans</i> -6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>21</u>	144
Anexo G-3. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>trans</i> -6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>21</u>	145
Anexo H. Espectros relacionados con el compuesto tetrahydroquinolínico <u>24</u> .	
Anexo H-1. Espectro infrarrojo de la <i>trans</i> -6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>24</u>	146
Anexo H-2. Espectro de ^1H -RMN de la <i>trans</i> -6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>24</u>	146
Anexo H-3. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>trans</i> -6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>24</u>	147
Anexo I. Espectros relacionados con el compuesto tetrahydroquinolínico <u>27</u> .	

Anexo I-1. Espectro infrarrojo de la <i>trans</i> -6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>27</u>	148
Anexo I-2. Espectro de ¹ H-RMN de la <i>trans</i> -6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>27</u>	148
Anexo I-3. Espectro de ¹³ C-RMN de la <i>trans</i> -6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>27</u>	149
Anexo J. Espectros relacionados con el compuesto tetrahydroquinolínico <u>30</u>	
Anexo J-1. Espectro infrarrojo de la <i>trans</i> -fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>30</u>	150
Anexo J-2. Espectro de ¹ H-RMN de la <i>trans</i> -6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>30</u>	150
Anexo J-3. Espectro de ¹³ C-RMN de la <i>trans</i> -6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>30</u>	151

RESUMEN

TITULO: SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS QUINOLÍNICOS 3,4-DISUSTITUIDOS VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA, COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA*

AUTOR: JORGE HUMBERTO ROMERO DAZA**

PALABRAS CLAVE: Imino DIELS-ALDER, Catiónica, desbencilación catalítica, tetrahydroquinolinas, quinolinas.

CONTENIDO:

Entre las herramientas sintéticas, la reacción imino DIELS-ALDER, en especial su versión catiónica es la metodología fundamental hacia la síntesis de heterociclos nitrogenados de 6 miembros entre ellos, compuestos tetrahydroquinolínicos sustituidos en los carbonos 3 y 4. De igual forma se han extraído de la naturaleza compuestos cuyo núcleo tetrahydroquinolínico han sido de gran ayuda frente al combate de diversas enfermedades tropicales, entre las cuales están la malaria, leishmaniasis y la enfermedad de Chagas, producidas por los parásitos *Plasmodium falciparum*, *Leishmania chagasi* y *Trypanosoma cruzi* respectivamente.

Con base en lo anterior, la división de Desarrollos de nuevas metodologías en síntesis, del laboratorio de química orgánica y biomolecular, mostró interés en mejorar las condiciones de reacción hacia la síntesis de *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas y ampliar su galería de compuestos sintetizados, para ello se estableció una metodología sencilla mediante la síntesis "one-pot" de *N*-bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas a partir de *N*-bencilanilinas, formaldehído, y fenilpropenoides (*trans*-anetol, isoeugenol) como bloques de construcción renovables, mediante la metodología imino DIELS-ALDER catiónica. Posteriormente la evaluación de catalizadores (ácidos de Lewis y ácidos de Brønsted) y disolventes (polares próticos, polares apróticos y apolares), permitió establecer que las mejores condiciones de reacción consisten en el uso de acetonitrilo como disolvente en presencia de HCl 2N como catalizador a temperatura ambiente.

Esta metodología "one-pot", bajo condiciones suaves de reacción permitió acceder, con rendimientos de reacción de buenos a excelentes, a los diversos productos con potencial actividad antiparasitaria, manteniendo la regio- y diastereoselectividad, usando un catalizador económico y de fácil acceso en comparación con otras sustancias comúnmente usadas para este tipo de reacción.

Posteriormente se llevó a cabo la desbencilación catalítica de los compuestos *N*-bencil-tetrahydroquinolínicos, mediada por paladio soportado sobre carbono en atmósfera de hidrógeno, disminuyendo considerablemente los tiempos de reacción y obteniendo las respectivas 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas esperadas.

* Trabajo de grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director Arnold Rafael Romero Bohórquez

ABSTRACT

TITLE: SYNTHESIS OF NEW 3,4-DISUBSTITUED QUINOLINIC DERIVATIVES VIA CATIONIC IMINO DIELS-ALDER REACTION, HETEROCYCLIC COMPOUNDS WITH POTENTIAL ANTIPARASITIC ACTIVITY*

AUTHOR: JORGE HUMBERTO ROMERO DAZA**

Key words: Imino DIELS-ALDER, Catiónico, catalitic debenylation, tetrahydroquinolines, quinolines.

CONTENT:

Among all the available synthetic tools, Imino Diels-Alder reaction, especially its cationic version is the main methodology to access 6-membered N-containing heterocycles as tetrahydroquinolines disubstituted in carbons 3 and 4. Many compounds containing this heterocyclic moiety have been isolated from nature and have been used against tropical diseases like malaria, leishmaniasis and Chagas' disease, all of them caused by parasites *Plasmodium falciparum*, *Leishmania chagasi* and *Trypanosoma cruzi* respectively.

Considering this background, the development of new synthetic methodologies division ascribed to the organic and biomolecular chemistry laboratory showed interest on improving the reaction conditions towards the synthesis of *N*-benzyl-4-aryl-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and expand the compounds library. A simple "one-pot" methodology was established to obtain these compounds starting from *N*-benzylanilines, formaldehyde and phenylpropenoids (trans-anethol /isoeugenol) as renewable building blocks using the cationic imino Diels-Alder reaction. Catalyst (Lewis and Brønsted acids) and solvent (polar protic, aprotic and non-polar) evaluation showed that the best reaction conditions consist in HCl (2N) as catalyst and acetonitrile as solvent at room temperature.

This one pot methodology under mild reactions allowed access to the desired products with yields from good to excellent, maintaining the region and diastereoselectivity using an economic and easy access catalyst compared to other widely used substances.

Catalytic debenylation was then carried out using palladium on carbon under hydrogen atmosphere lowering the reaction times and obtaining the desired 4-aryl-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines.

* Undergraduate dissertation

** Science faculty. School of Chemistry. Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez

INTRODUCCIÓN

La humanidad desde sus inicios y en su afán por la supervivencia ha extraído de la naturaleza principios activos que han contrarrestado los efectos nocivos de muchas patologías. Desafortunadamente, los índices de personas con distintos tipos de enfermedades o que padecen por culpa de éstas, son altos y demandan de numerosos estudios farmacológicos, con el fin de paliar los efectos causados por la mayoría de las enfermedades, en especial aquellas causadas por protozoos y algunos hongos patógenos en pacientes inmunodeprimidos. De hecho, las enfermedades consideradas tropicales representan hoy en día una serie de amenazas para la mayoría de países de África y América del sur donde actualmente se reportan miles de casos de malaria, leishmaniasis y enfermedad de Chagas causadas a su vez por los parásitos *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*, respectivamente.

Desde el nacimiento de la química orgánica hasta nuestros días, se han preparado numerosos compuestos heterocíclicos empleando distintas rutas de síntesis, las cuales se han probado a nivel de laboratorio y han demostrado ser útiles como herramienta para la construcción de modelos moleculares “cabezas de serie” en la búsqueda de fármacos más seguros, selectivos y por ende más potentes frente a un importante grupo de dianas terapéuticas. Dentro de las metodologías sintéticas utilizadas para la construcción de sistemas heterocíclicos y en especial los compuestos tetrahidroquinolínicos, sobresalen las reacciones de cicloadición [4 + 2] en especial su versión catiónica, reacciones catalogadas como herramientas sintéticas de gran versatilidad y alta estereoselectividad. Las reacciones de cicloadición permiten además acceder a sistemas nitrogenados o compuestos oxigenados análogos de alcaloides y productos naturales, respectivamente. Además, el desarrollo de dichas reacciones permite el uso de catalizadores amigables con el medio ambiente y la implementación de disolventes y medios de reacción acordes con los principios de la química sostenible.

En los últimos años las sustancias de naturaleza tetrahydroquinolínicas han mostrado una amplia e importante gama de propiedades biológicas. Estos compuestos tienen además buena representatividad como productos naturales e incluso hacen parte de estructuras moleculares de otros compuestos mucho más complejos. Lo anterior ha impulsado un gran número de estudios acerca de sus propiedades fisicoquímicas, de las posibles estrategias sintéticas para la obtención de análogos y posteriormente actividad farmacológica. El uso de precursores como el *trans*-anetol y el isoeugenol considerados como materias primas renovables en la síntesis orgánica y los efectos benignos que han mostrado los compuestos tetrahydroquinolínicos, los postulan como modelos de estudio para la química orgánica y química medicinal, por tanto, esta investigación está orientada en dirección del estudio de la reacción imino Diels-Alder catiónica y su implementación como una ruta sintética sencilla y versátil para la construcción de nuevas tetrahydroquinolinas 3,4-disustituidas, compuestos con promisorio actividad antiparasitaria.

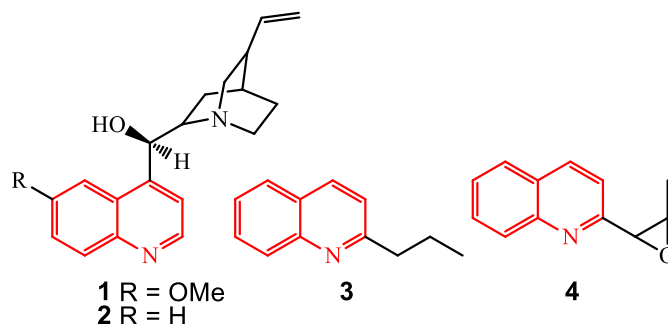
1. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

1.1. Importancia biológica de las tetrahydroquinolinas

Las tetrahydroquinolinas pertenecen al amplio grupo de heterociclos nitrogenados encontrados en la familia de los alcaloides, dichos compuestos nitrogenados son sintetizados de forma biológica por diversos microorganismos y plantas a través de su metabolismo secundario. Gran parte de los compuestos tetrahydroquinolinos muestran un amplio rango de actividades farmacológicas. De hecho, en muchas ocasiones están presentes como principios activos en pesticidas o en medicamentos.

Dentro del amplio grupo de los alcaloides quinolinicos (análogos oxidados de las tetrahydroquinolinas) se encuentran la quinina (1) y cinconidina (2), las cuales fueron aisladas del arbusto *Cinchona officinalis*. Ambos alcaloides y, en especial la quinina, han sido de gran importancia en la lucha contra el parásito *Plasmodium falciparum*, principal causante de la malaria.¹ De igual manera, Fournet y colaboradores reportaron el aislamiento de otro grupo de moléculas quinolinicas de un árbol nativo boliviano (*Galipea longiflora*). La 2-propilquinolina (3) y chimanina D (4) mostraron potente actividad leishmanicida (figura. 1).²

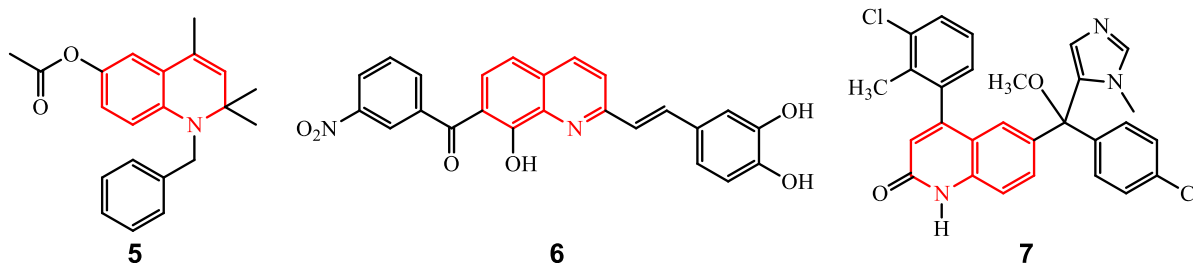
Figura 1. Productos quinolínicos naturales con actividad farmacológica.



Recientemente, tres nuevos compuestos quinolínicos mostraron potente actividad antiparasitaria y protozoaria. Werbovetz y colaboradores diseñaron y sintetizaron

series de 1,2-dihidroquinolinas, incluida la dihidroquinolina (**5**), la cual demostró un IC_{50} (concentración inhibitoria del 50%) de 0,014 μM y un índice de selectividad (SI) de 1700 contra subespecies de *T. brucei rhodesiense*.³ Por su parte, Loiseau's y colaboradores reportaron que las 2-estirilquinolinas (**6**) exhibieron un IC_{50} de 1,2 μM y un SI de 121.5 contra la forma intracelular del parásito *L. Donovanii* en su forma amastigote.⁴ Mientras que la quinolin-2(1*H*)-ona (**7**) (figura. 2) mostró actividad inhibitoria incluso a concentraciones picomolares en pruebas *in vitro* contra *T. cruzi* en su forma amastigote.⁵

Figura 2. Derivados quinolínicos con potente actividad antiparasitaria.



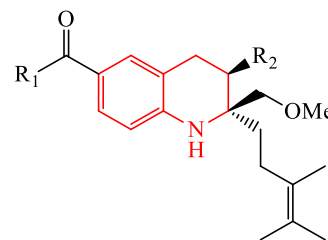
Los derivados tetrahidroquinolínicos también presentan otros tipos de bioactividades y a su vez son principios de varios fármacos empleados en diversos tipos de patologías. Omura y Nakagawa⁶ aislaron de bacterias *Streptomyces Nitrosporeus* un antibiótico activo contra ADN y ARN viral, conocido como virantmicina (**8a**) el cual fue luego sintetizado y usado como un potente agente antiviral.⁷ Además, de la misma cepa bacteriana fue posible aislar análogos estructurales de la virantmicina, denominadas benzastatina C (**8b**) y benzastatina D (**8b**) (figura. 3) las cuales presentaron una importante actividad inhibitoria contra la peroxidación lipídica de microsomas hepáticos en ratas.⁸

Figura 3. Antibióticos naturales tetrahydroquinolínicos.

8a $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{Cl}$ (Virantmicina)

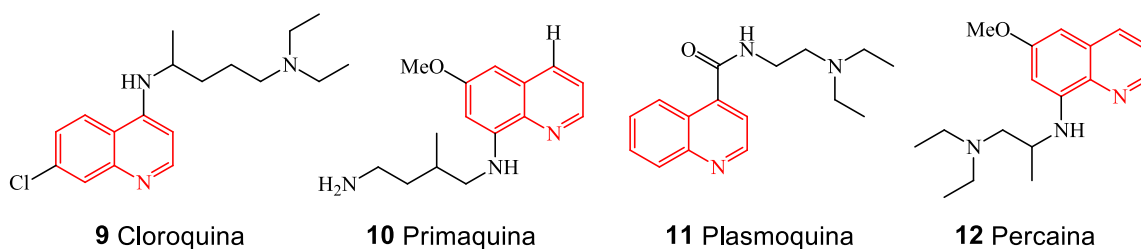
8b $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{Cl}$ (Benzastatina C)

8c $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{OH}$ (Benzastatina D)



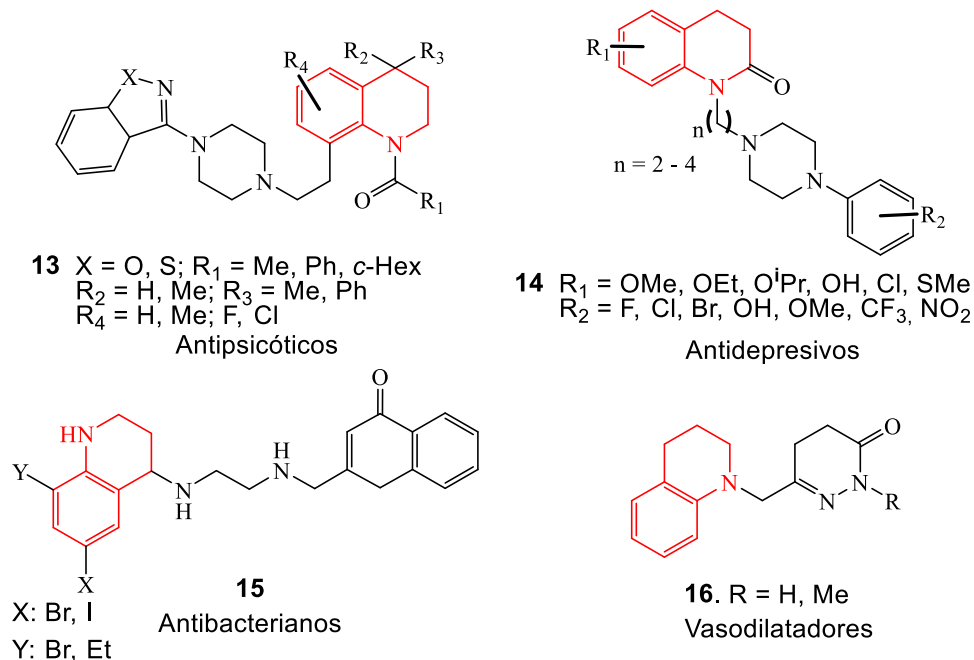
El estudio de la bioactividad de alcaloides obtenidos de la naturaleza ha incentivado y a la vez permitido la síntesis y el estudio de la prospección biológica de una gran cantidad de heterocícllos. En especial ha llevado a la generación de una amplia galería de compuestos quinolinicos que resultaron ser activos contra algunos parásitos causantes de enfermedades tropicales. La cloroquina (**9**), primaquina (**10**), plasmoquina (**11**) y la percaína (**12**) han presentado actividad contra cepas agresivas del parásito *Plasmodium falciparum* causante de la malaria. Además, la gran mayoría de estas moléculas fueron empleadas como analgésicos (figura. 4).⁹

Figura 4. Quinolinas sintéticas con actividad biológica.



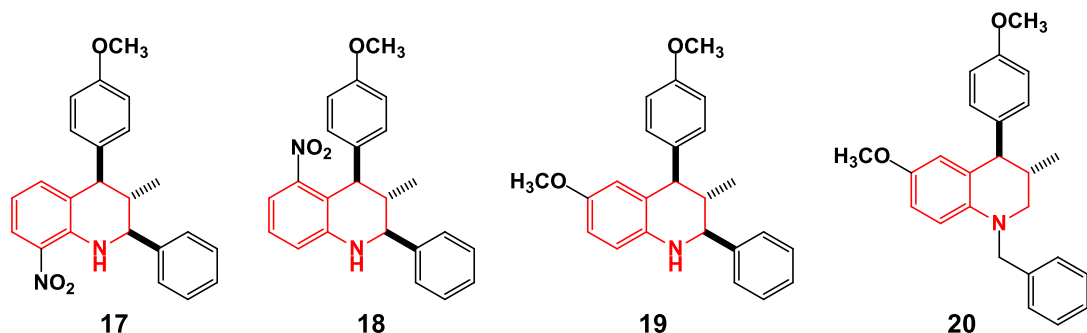
Otros ejemplos de compuestos con el núcleo tetrahydroquinolínico (figura 5), incluyen componentes antipsicóticos (**13**)¹⁰, antidepresivos (**14**)¹¹, antibacterianos (**15**)¹² y con actividad vasodilatadora (**16**).¹³

Figura 5. Tetrahidroquinolinas híbridas con actividad farmacológica.



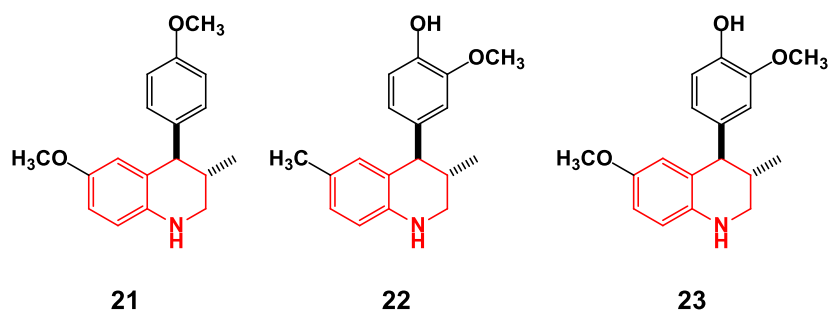
Teniendo en cuenta el alto potencial bioactivo de los compuestos tetrahidroquinolinos, en el LQOBio se diseñaron y sintetizaron series de 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, de los cuales el compuesto (**17**) mostró un IC₅₀ de 4,34 µg/mL al estudiarse su actividad antimalárica *in vitro* frente a cepas de *Plasmodium falciparum*. Por otro lado, el estudio de ensayos *in vitro* frente a cepas de *tripanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi* (en sus formas vivas e intracelulares) para los derivados (**17**), (**18**) y (**19**) (figura 6) mostraron actividad sobre epimastigotes *T. cruzi* con valores de IC₅₀ de 2,16 µg/mL, 4,22 µg/mL y 3,98 µg/mL, respectivamente. De igual forma dichos compuestos presentaron actividad frente a promastigotes de *L. chagasi* con valores de IC₅₀ 0,10 µg/mL, 4,14 µg/mL y 1,56 µg/mL. Ninguno de los compuestos presentó citotoxicidad generando un índice de selectividad (SI) de 4 para los compuestos (**18**) y (**19**) y un SI de 46 para el compuesto (**17**)^{14 15}. El estudio de la actividad para el compuesto (**20**) sobre epimastigotes *T. cruzi* en ensayos *in vitro* mostro un IC₅₀ de 4.27 µM y un SI estimado superior al 59.90.¹⁶

Figura 6. Tetrahydroquinolinas antiparasitarias sintetizadas en el LQOBio.



El estudio antifúngico de las diversas *N*-*H*-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sobre cepas de hongos filamentosos *Microsporium gypseum*, *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes* evidenció que la tetrahydroquinolina (**21**) (figura 7) presentó resultados de concentración mínima inhibitoria (MIC) igual a 125 µg/mL frente a las cepas de hongos nombradas anteriormente, de igual forma el estudio de MIC para los compuestos (**22**) y (**23**) sobre los hongos *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes* fue de 62,5 µg/mL para ambos compuestos, mientras que el estudio de la actividad antifúngica frente a cepas de *Microsporium gypseum* mostró una MIC de 31,25 µg/mL y 62,5 µg/mL para los compuestos (**22**) y (**23**) respectivamente.¹⁴

Figura 7. Tetrahydroquinolinas antifúngicas sintetizadas en el LQOBio.



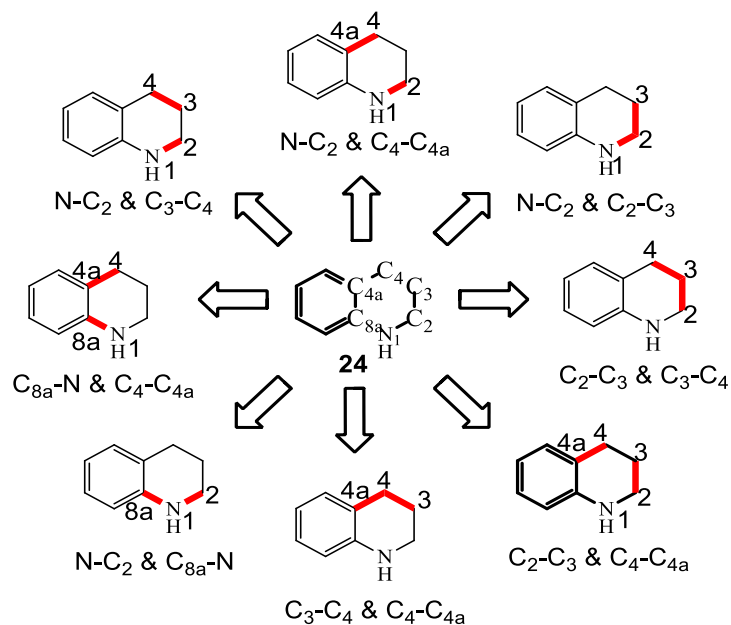
Todo lo anterior, no es más que la evidencia de que un sinnúmero de moléculas bioactivas naturales y sintéticas son de naturaleza quinolinica y tetrahydroquinolinica, permitiendo justificar el estudio de la promisoriosa actividad

biológica de dichos compuestos frente a agentes patógenos oportunistas, incluidos parásitos y hongos.

1.2. Rutas sintéticas para la generación de tetrahydroquinolinas

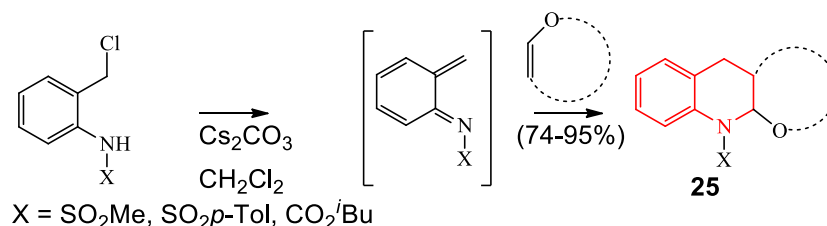
La síntesis de compuestos 1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos a partir de sustratos aromáticos y precursores acíclicos puede llevarse a cabo generando dos enlaces simultáneamente. Las conexiones más comunes para acceder a dicho sistema fueron resumidas en la figura 8, en donde se puede observar que gracias al análisis retro-sintético y con las diversas rutas de síntesis encontradas en literatura, mediante el uso de precursores adecuados, se pueden generar los enlaces N-C₂ y C₄-C_{4a}; N-C₂ y C₃-C₄; C_{8a}-N y C₄-C_{4a}; N-C₂ y C_{8a}-N; C₃-C₄ y C₄-C_{4a}; C₂-C₃ y C₄-C_{4a}; C₂-C₃ y C₃-C₄ y N-C₂ y C₂-C₃ del núcleo tetrahydroquinolínico (**24**) respectivamente.¹⁷ También se han reportado conexiones de tipo C₄-C_{4a}¹⁸ y N-C₁¹⁹, en donde la creación de dichos enlaces implica ciclaciones intermoleculares de los precursores apropiados para la síntesis.

Figura 8. Análisis retro-sintético mediante desconexiones en los enlaces del sistema tetrahydroquinolínico.



De igual manera, la construcción de estos heterociclos puede lograrse mediante la creación de enlaces N-C₂ y C₃-C₄ del sistema tetrahydroquinolinico partiendo de anilinas *o*-sustituidas. La cicloadición entre *o*-azaxililenos y un dienófilo adecuado es un método sencillo para la generación de heterocíclicos tetrahydroquinolínicos. Corey y Steinhagen establecieron una metodología eficiente para la síntesis de tetrahydroquinolinas a través de la cicloadición [4+2].²⁰ Inicialmente, se generan *o*-azaxililenos *in situ*, a partir de derivados de la clorometilanilina con un posterior proceso de cicloadición mediante el uso de dienófilos ricos en electrones. Los *o*-azaxililenos generados a partir de clorometilanilinas en presencia de Cs₂CO₃ se hicieron reaccionar con diferentes éteres vinílicos cíclicos y acíclicos que permitieron obtener las correspondientes tetrahydroquinolinas con excelentes rendimientos y alta estereoespecificidad *cis* (esquema 1).

Esquema 1. Síntesis de tetrahydroquinolinas de Corey vía una cicloadición [4+2].

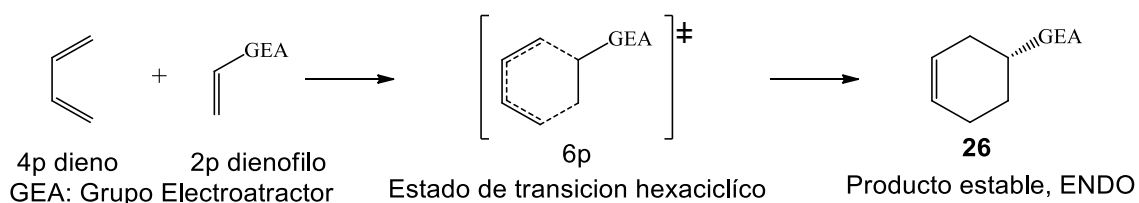


El rol químico y biológico de las tetrahydroquinolinas a nivel natural conduce al estudio permanente y exhaustivo de sus transformaciones químicas y el desarrollo de diversas metodologías para su obtención²¹ generando una amplia variedad de estructuras con importantes propiedades características, tanto químicas como biológicas. La metodología sintética por excelencia para la síntesis de los sistemas tetrahydroquinolínicos corresponde a una cicloadición [4+2] y en particular a la reacción de Diels-Alder (DA).

1.3. La Reacción de Diels-Alder (DA)

La reacción de DA es considerada como una reacción pericíclica, donde la ruptura y formación de dos nuevos enlaces sencillos ocurre de forma concertada que involucra un estado de transición cuasi-cíclico de seis miembros. También conocida con una reacción de cicloadición [4+2], es considerada como una de las herramientas sintéticas más poderosas en química orgánica hacia la síntesis de hexaciclos, comúnmente proceden con muy buenos rendimientos a temperatura ambiente o calentamiento moderado en un disolvente adecuado. Los anillos de 6 miembros se obtienen de la reacción de un dieno ($R_1CH=CH-CH=CHR_2$) y un dienófilo ($R_3CH=CHR_4$) que interactúan entre ellos a través de un reordenamiento cíclico (esquema 2). Los seis electrones π generan una nube electrónica equivalente a una nube aromática. Las diferentes orientaciones que pueden tomar el dieno y el dienófilo permiten obtener distintos estereoisómeros, conocidos como los isómeros endo y exo, donde la formación del isómero endo (**26**) es la más favorable.²²

Esquema 2: Estado de transición para la reacción Diels-Alder.

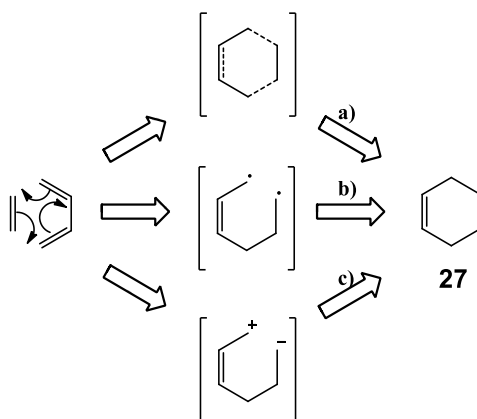


La reacción de Diels-Alder además de ser considerada como una reacción con elevada versatilidad, también es reconocida por la alta regio- y diaestereoselectividad. Debido a ello se pueden utilizar una gran variedad de dienos y dienófilos.²³

Actualmente se discuten tres tipos de posibles mecanismos para la reacción de Diels-Alder sin catalizador (esquema 3), a) un primer mecanismo concertado, donde hay la formación de un estado de transición hexacíclico, b) un segundo

mecanismo que sugiere la generación de un biradical y la respectiva ciclación por pasos, donde los enlaces se forma entre los extremos del dieno y el dienófilo, y c) un tercer mecanismo que sugiere la formación de un intermediario zwitteriónico debido al movimiento de un par electrónico.²⁴

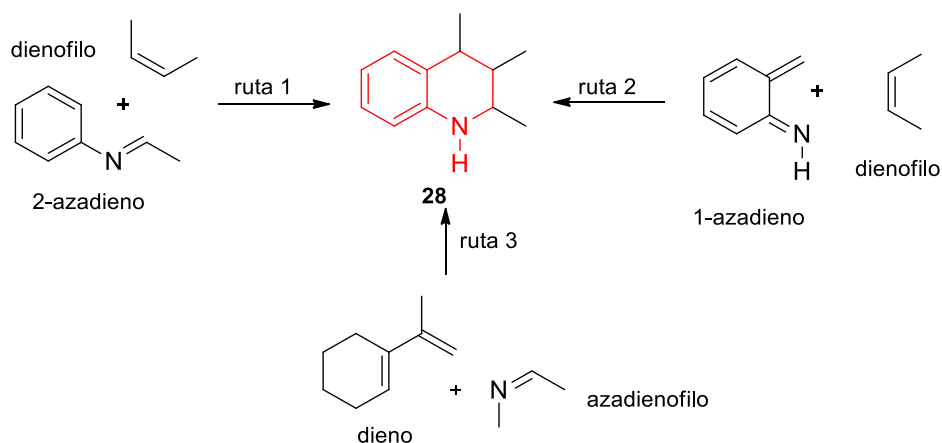
Esquema 3. Mecanismos propuestos para la reacción Diels-Alder.



1.3.1. Reacción imino Diels-Alder (iDA)

La reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ representa uno de los métodos de síntesis más efectivos para la construcción de derivados quinolínicos y es donde mejor se observa el potencial y la versatilidad sintética de la reacción aza Diels-Alder. Esta reacción catalizada por ácidos Lewis se puede realizar por diferentes rutas dependiendo de los sustratos de partida (esquema 4, rutas 1-3). Las tres rutas permiten obtener la respectiva tetrahidroquinolina (**28**). Sin embargo, Las más frecuentemente empleada son las ruta 1 y 2 debido a que utilizan bases de schiff como sustratos y estos a su vez pueden participar como dienos.²⁵

Esquema 4. Rutas para la construcción del sistema tetrahydroquinolinico.



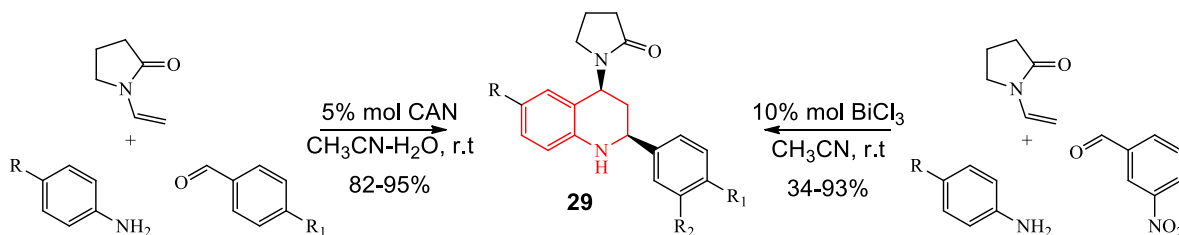
La reacción de iDA es una de las herramientas sintéticas más poderosas para la construcción de heterociclos nitrogenados de seis miembros, incluidos los derivados piridínicos y tetrahydroquinolinicos ²⁶. Dicha reacción es considerada como una cicloadición de demanda inversa de electrones y casi siempre requiere un ácido de Lewis como catalizador. ²⁷ En algunos casos las aldiminas pueden actuar como heterodienos y experimentan la reacción imino DA con diferentes dienófilos, conduciendo a la formación de las tetrahydroquinolinas ²⁸ (esquema 4, ruta 1).

Los pioneros en el estudio de la reacción de imino Diels-Alder fueron Povarov y Grigos, quienes reportaron el uso de *N*-arilaldiminas como componentes 2-azadiénicos en la síntesis de las 2-fenilquinolinas.²⁹ Los 2-azadienos han sido ampliamente utilizados en reacciones de cicloadición [4+2] intra- o intermolecular, catalizadas por varios ácidos de Lewis, en la construcción de los derivados tetrahydroquinolínicos.²⁷

Con base en la reacción imino Diels-Alder, el LQOBio reportó un método simple y efectivo de acceder a 2-arilquinolinas polifuncionalizadas, utilizando el dienófilo activado *N*-vinil-pirrolidina en un proceso “one-pot”. En dicho trabajo se utilizó

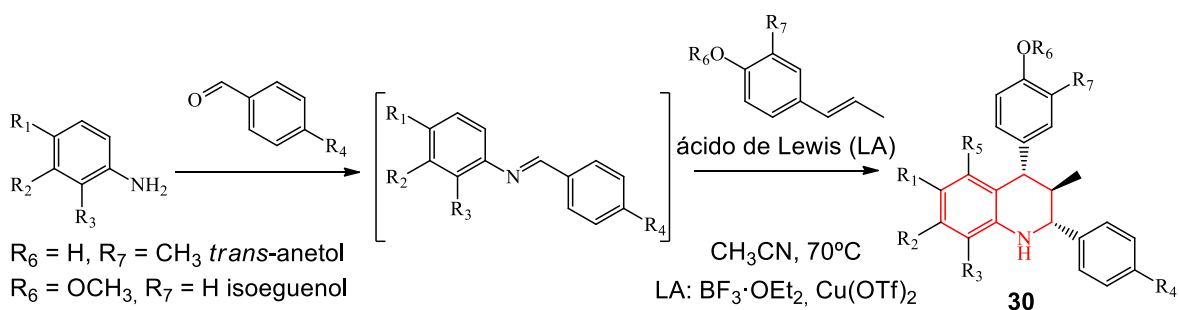
BiCl₃ como catalizador para la obtención de las 4-(2'-oxopirrolidinil-1')-2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**29**). Casi de forma simultánea, Perumal y Savitha reportaron esta misma metodología (esquema 5).^{29, 30}

Esquema 5. Reacción promovida por BiCl₃²⁹ y CAN³⁰ para la obtención de tetrahydroquinolinas.



Algunos compuestos fenólicos como el *trans*-anetol y el isoeugenol presentan características estructurales interesantes, las cuales los hacen bloques de construcción atractivos en reacciones orgánicas. En este sentido, el LQOBio ha venido reportando el uso de propenilbencenos como dienófilos en la reacción de imino Diels-Alder para la obtención de tetrahydroquinolinas (esquema 6).^{31, 32}

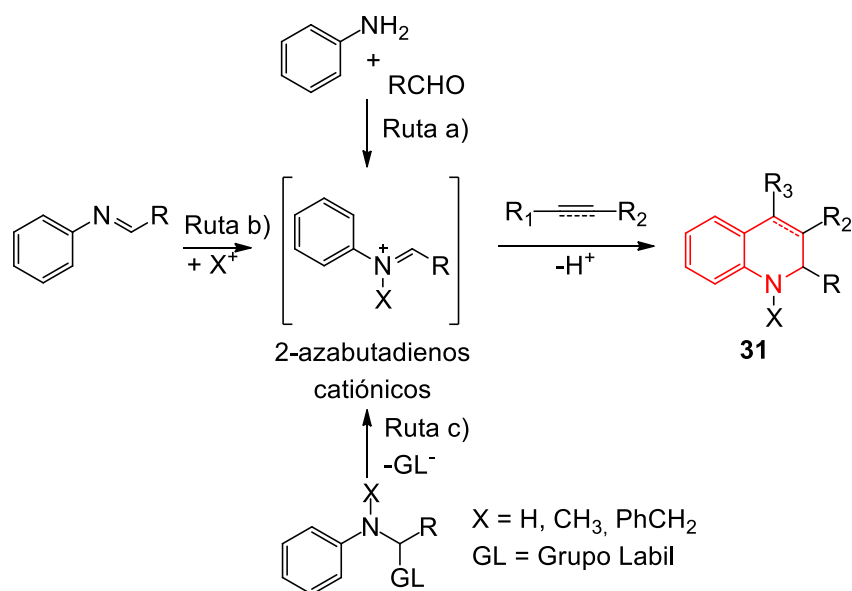
Esquema 6. Obtención de tetrahydroquinolinas empleando *trans*-anetol e isoeugenol como dienófilos.



1.3.2. Reacción imino Diels-Alder Catiónica [$4\pi^++2\pi$] (iDAcat) y generación de tetrahydroquinolinas

La reacción imino Diels-Alder catiónica es una de las metodologías innovadoras e interesantes para lograr acceder a los sistemas tetrahydroquinolínicos, por su simpleza y aprovechamiento de todo el potencial de las reacciones imino Diels-Alder. Estudios desarrollados han demostrado que se pueden llevar a cabo cicloadiciones inter e intramolecular entre 2-azabutadienos catiónicos ($4\pi^+$) y alquenos (2π). La generación de los 2-azabutadienos se puede realizar mediante diversas rutas (esquema 7).

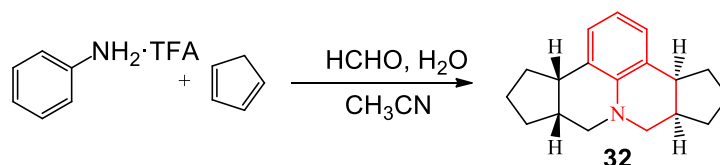
Esquema 7. Rutas de acceso hacia los 2-azabutadienos catiónicos.



Una ruta (a) donde se lleva a cabo la condensación de arilaminas con compuestos carbonílicos (formaldehído y otros aldehídos) mediada por un ácido apropiado para obtener el dienófilo; La ruta (b) donde las iminas preformadas son tratadas con un ácido protónico o de Lewis (también conocida como imino DA); y por último, la ruta (c) donde el ión iminio es producido por la pérdida *in situ* de un grupo lábil e ionizable.³³

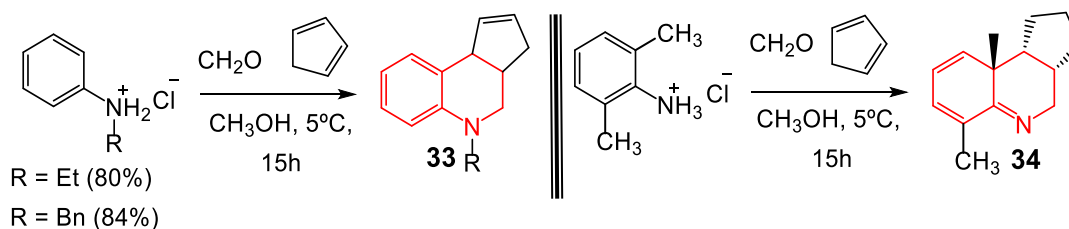
Los primeros ejemplos de la síntesis de tetrahydroquinolinas mediante el empleo de la reacción imino Diels-Alder catiónica fueron reportados por Grieco y colaboradores. El proceso tuvo lugar por medio de la formación *in-situ* de iones iminio y sus derivados, los cuales actúan como heterodienos y cuya obtención se dio a partir de anilinas y formaldehído. La interacción con el ciclopentadieno en presencia de ácido trifluoroacético (TFA) y acetonitrilo condujo a la formación del compuesto tetrahydroquinolínico (esquema 8).³⁴

Esquema 8. Síntesis de aminas pentacíclicas vía reacción iDAcat.



Las especies imínicas 2-azadieno catiónicas generadas a partir de anilinas con formaldehído, también experimentan reacciones de cicloadición $[4^++2]$ con el ciclopentadieno, obteniendo así derivados ciclopenta[*c*]quinolínicos (**33**) y (**34**) con alta regioselectividad y elevada diastereoselectividad (esquema 9).³⁵

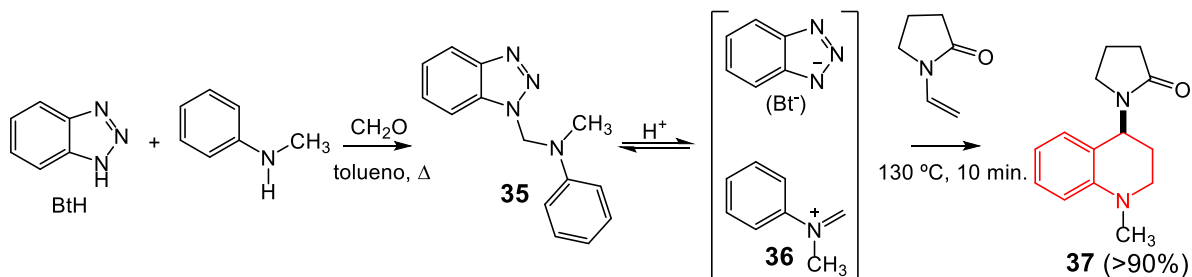
Esquema 9. Síntesis de ciclopenta[*c*]quinolinas vía cicloadición $[4^++2]$.



El uso de benzotriazol (BtH) como un mediador hacia la síntesis de tetrahydroquinolinas sustituidas fue reportado por Katritzky, el cual propuso un la existencia de un intermediario 2-azabutadieno catiónico durante el transcurso de la reacción.³⁶ Dichos derivados del benzotriazol (*N*-alquil-1-fenil-1*H*-benzotriazol-1-metanaminas) presentaron versatilidad como sustratos en la reacción imino DA catalizada por ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH) (esquema 10). En presencia de

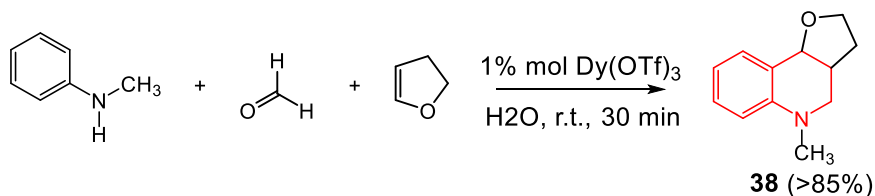
ácido *p*-TsOH, el compuesto (**35**) genera el respectivo catión 2-azadieno (**36**), el cual reacciona mediante un proceso de cicloadición $[4^++2]$ con distintos derivados enamídicos como lo es la *N*-vinil-2-pirrolidona (NVP), accediendo a la tetrahydroquinolina (**37**) como producto final. De igual forma, Katritzky y sus colaboradores accedieron a los sistemas tetrahydroquinolínicos mediante la reacción imino Diels-Alder catiónica usando como dienófilos vinil etil éter³⁷ y etenol.³⁸

Esquema 10. Sistemas tetrahydroquinolínicos obtenidos mediante el uso de benzotriazol como precursor.



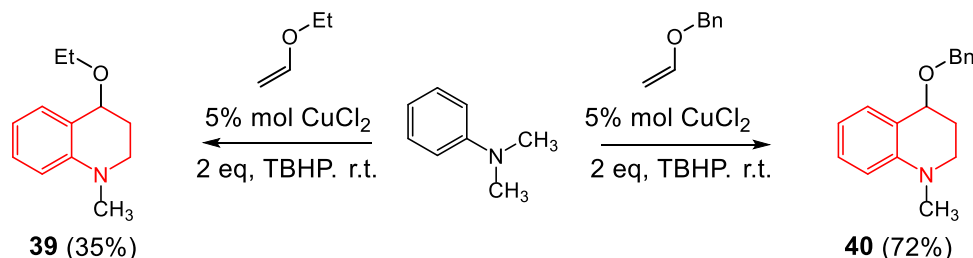
Actualmente, esta metodología ha sido objeto de estudio para lograr incursionar en los campos de la química verde. Chen y Qian³⁹, reportaron una condensación de tres componentes simple y muy eficiente en donde se hacen reaccionar *N*-metilanilinas, formaldehido comercial y alquenos con elevada densidad electrónica para obtener la tetrahydroquinolina (**38**) usando como catalizador triflato de disprosio ($\text{Dy}(\text{OTf})_3$) en medio acuoso (esquema 11).

Esquema 11. Síntesis de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas en medio acuoso y $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ como catalizador.



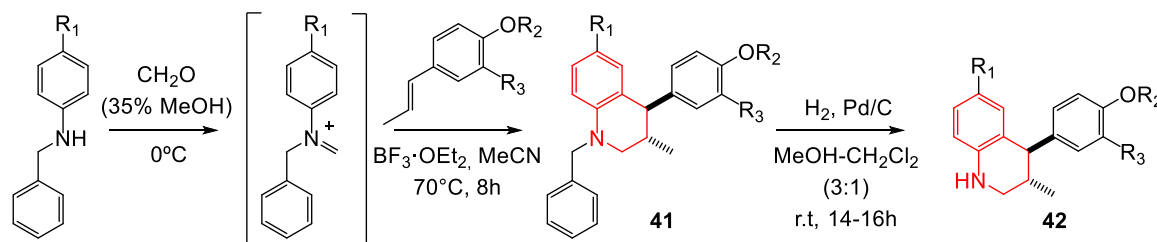
Xi y colaboradores⁴⁰, reportaron la síntesis de sistemas tetrahydroquinolínicos mediante la metodología imino Diels-Alder catiónica, partiendo de *N*-metil-*N*-alquilaminas (ejemplo, *N,N*-dimetilanilina) y alquil vinil éteres (metil vinil éter o bencil vinil éter) bajo condiciones oxidativas de *t*-butilhidroperóxido (TBHP) en presencia de cloruro de cobre (II) (CuCl₂), permitiendo la formación de las respectivas *N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 4-sustituidas (**39**) y (**40**) (esquema 12).

Esquema 12. Síntesis de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas a partir de *N*-metil-*N*-alquilaminas bajo condiciones oxidativas y CuCl₂ como catalizador.



El Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) reportó de manera preliminar el uso de la metodología imino Diels-Alder catiónica en la obtención de *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**41**) (esquema 13). En dicha reacción inicialmente se generó un intermedirio 2-azabutadieno catiónico a partir de la reacción entre *N*-bencilanilinas y formaldehído, el cual se hace reaccionar posteriormente con propenilbencenos (*trans*-anetol e isoeugenol) en presencia del BF₃·OEt₂ como catalizador y acetonitrilo como disolvente a 70°C de temperatura, obteniendo las respectivas 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**42**) con buenos rendimientos, luego de un proceso de *N*-desbencilación catalítica.⁴¹

Esquema 13. Síntesis de 4-aryl-3-metiltetrahydroquinolinas vía reacción iDAcat.



Teniendo todo lo anterior en mente, se puede afirmar a manera de resumen que el evidente crecimiento del interés hacia la preparación, caracterización y estudios farmacológicos de los derivados tetrahydroquinolinicos de origen natural o sintético, se debe principalmente a que muchos de estos compuestos juegan roles bioquímicos muy importantes. Varios métodos de preparación se han desarrollado para la síntesis de las tetrahydroquinolinas, incluida la reacción de Povarov o reacción de imino DA de tres componentes catalizada por ácidos. Sin embargo, es pertinente mencionar que son muy poco comunes metodologías generales de síntesis para sistemas tetrahydroquinolinicos sólo sustituidos en los carbonos C-3 y C-4, ya que demandan de condiciones severas de reacción, del uso de reactivos de alto costo o de ambas simultáneamente.⁴² De hecho, muy pocos ejemplos de esta reacción han sido reportados⁴³, incluido un reporte preliminar recientemente publicado por Kouznetsov y Romero, donde son empleados derivados propenilbencenos (*trans*-anetol e isoeugenol) como dienófilos en este tipo de cicloadición para acceder a las tetrahydroquinolinas deseadas.⁴¹

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

- Estudiar la reacción de imino Diels-Alder catiónica hacia la síntesis de derivados tetrahydroquinolínicos 3,4-disustituidos, a través de una metodología “one-pot”, empleando como precursores propenilbencenos (isoeugenol y *trans*-anetol). Sistemas de naturaleza quinolínica considerados modelos promisorios en la búsqueda y desarrollo de nuevos agentes antiparasitarios.

2.2. Objetivos Específicos.

- Estudiar las condiciones óptimas reacción para llevar a cabo la obtención de las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas mediante la metodología “one-pot” imino Diels-Alder catiónica.
- Sintetizar los distintos derivados *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica empleando *N*-bencilanilinas preformadas formaldehído y propenilbencenos (*trans*-anetol e isoeugenol).
- Obtener las diferentes 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina de interés, empleando la reacción de desbencilación catalítica mediada por H₂/Pt, a partir de las *N*-bencil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas previamente sintetizadas.
- Caracterizar por métodos instrumentales como Infrarrojo (IR), espectrometría de masas con ionización por electro-nebulización y trampa iónica (EM-ESI-IT) y resonancia magnética nuclear (RMN ¹H y ¹³C) y experimentos bidimensionales para cada uno de los compuestos obtenidos en cada etapa sintética.

- Preparar muestras representativas de los compuestos tetrahydroquinolínicos sintetizados para enviar a bioensayos antiparasitarios frente a *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania chagasi* y *Plasmodium falciparum*.

3. PARTE EXPERIMENTAL

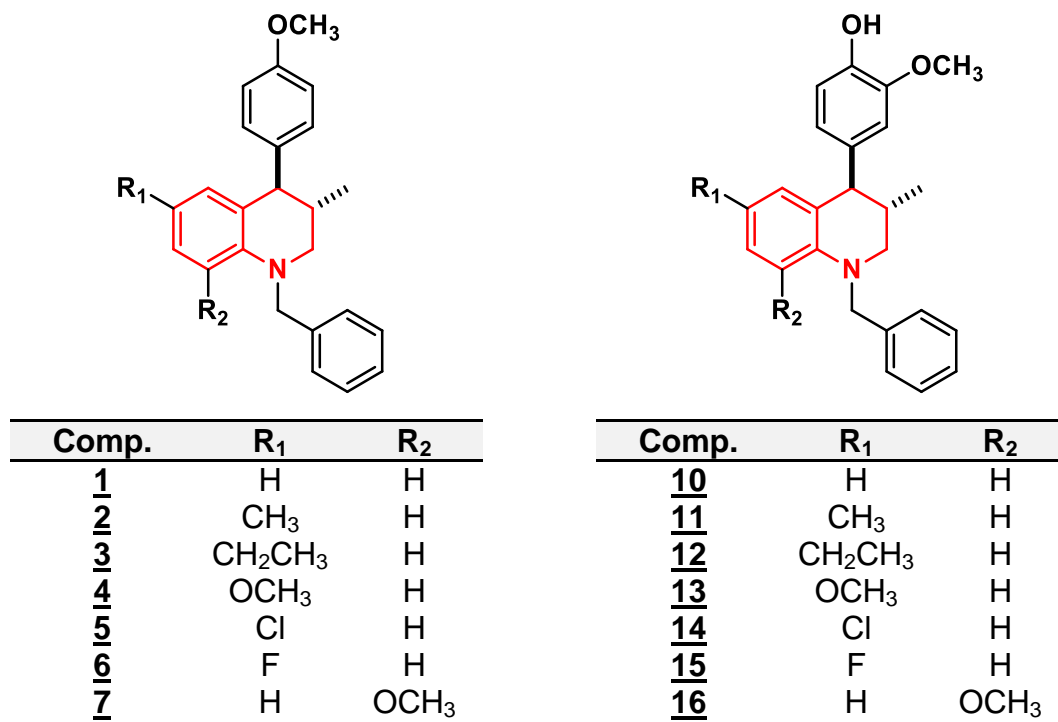
3.1. Consideraciones generales

El control de las reacciones y el análisis preliminar de la pureza de cada compuesto obtenido fue monitoreado por cromatografía en capa delgada (CCD) con placas cromatográficas de sílica gel PF₂₅₄ en hojas de aluminio marca Merck. Cada patrón de elución en las cromatoplasmas se reveló mediante el uso de una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a 366 o 254 nm. Los reactivos precursores empleados para la síntesis de cada una de las moléculas propuestas correspondían a las marcas Merck, Sigma-Aldrich y J.T. Baker y fueron utilizados con o sin purificación previa.

La separación y purificación de cada compuesto se llevó a cabo por cromatografía en columna sobre sílica gel (60 -120 mesh) y como eluyente se utilizaron mezclas de acetato de etilo-éter de petróleo (hexanos) de polaridades adecuadas. Los puntos de fusión fueron determinados en un fusiómetro marca FISHER-JOHNS. Los valores no fueron corregidos y se reportaron como un intervalo de mediciones. La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se realizó mediante las distintas técnicas instrumentales. Los espectros infrarrojo (IR) fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro BRUKER tensor 27 de transformada de Fourier con celda BRUKER platinum ATR. Las observaciones se registraron en la escala de número de onda (cm⁻¹). Los espectros de masas se realizaron mediante inyección directa de los compuestos (solubilizados en MeOH) a un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (ESI) y analizador de trampa iónica (IT). El equipo operó en modo Full scan positivo a 300 °C de temperatura y 4500 V de voltaje en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8L/min y presión de 30 psi. Los espectros de resonancia magnética nuclear (¹H-RMN, ¹³C-RMN, COSY, HSQC) se obtuvieron en un espectrómetro BRUKER Ultrashield-400 utilizando Cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente y como referencia.

3.2. Obtención “One-Pot” de las *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas vía reacción de cicloadición imino Diels-Alder catiónica de tres componentes catalizada por HCl (2N)

Figura 9. Estructuras de las *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **1-18** obtenidas mediante el uso de propenilbencenos comerciales como dienófilos.

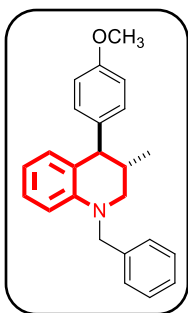


Metodología general

En un balón de fondo redondo de 100 mL se adicionaron soluciones de *N*-bencilanilina (1.0 mmol) y de formaldehído (37% en metanol) (1.1 mmol) en 5 mL de acetonitrilo (CH₃CN) anhidro cada una, la mezcla de reacción fue agitada constantemente a temperatura ambiente durante 10 min, pasado el tiempo, se adicionó una solución de HCl 2N (1.1 mmol) en 5 mL de CH₃CN y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Luego de 20 minutos, se adicionó una solución de dienófilo comercial, (*trans*-anetol, Isoeugenol), (1.1 mmol) en 5 mL de CH₃CN a la mezcla de reacción y se dejó en agitación fuerte y constante a temperatura

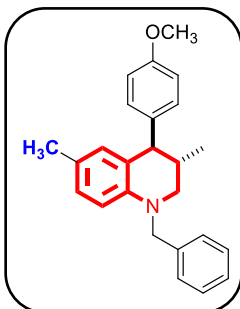
ambiente de 2 a 21 horas. Culminada la reacción indicada por cromatografía en capa delgada (TLC), la mezcla de reacción fue diluida en 50 mL de agua y extraída con acetato de etilo (3 veces con 15 mL). La fase orgánica se separó y se depositó sobre un desecante (Na_2SO_4), se concentró mediante destilación a presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (ver consideraciones generales), para finalmente obtener las respectivas tetrahydroquinolinas **1-7** y **10-16** puras.

3.2.1. *trans-N-bencil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1)*.



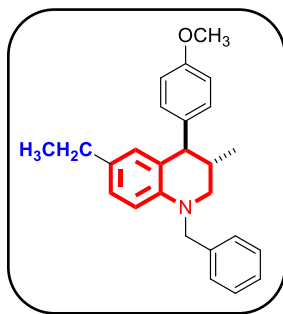
A partir de 0,696 g (3,798 mmol) de *N*-bencilanilina, 0,339 g (4,178 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,625 g (4,178 mmol) de *trans*-anetol comercial; empleando 2,09 mL (4,178 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH_3CN anhidro a temperatura ambiente por 2 horas, se obtuvieron 0,404 g (0,431 mmol) de *N*-Bn-THQ; Sólido blanco **P.f.** 102-104 °C; **Rto:** 31 %; **IR (ATR):** 3026, 2953, 1243, 1034, 732 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,89 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2,15 (1H, m, 3-H), 3,02 (1H, dd, $J = 11,3, 8,1$ Hz, 2-Ha), 3,23 (1H, dd, $J = 11,4, 3,6$ Hz, 2-Hb), 3,43 (1H, dd, $J = 6,1$ Hz, 5-H), 3,57 (1H, d, $J = 7,7$ Hz, 4-H), 3,78 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,45 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6,43 (2H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2- H_{Ar} y 6- H_{Ar}), 6,65 (1H, dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 8-H), 6,80 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, 3- H_{Ar} y 5- H_{Ar}), 6,98 (2H, dd, $J = 8,7, 3,2$ Hz, 6-H y 7-H), 7,21-7,32 (5H, m, todos- H_{Ph}). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157,9, 143,5, 139,3, 137,9, 130,9, 130,8, 129,9 (2C), 129,4, 128,5 (2C), 127,4, 127,3, 126,7 (2C), 113,6 (2C), 110,9, 55,6, 55,2, 54,6, 50,6, 34,9, 18,2. **Fórmula empírica** $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}$. **Peso molecular:** 343.5 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 83,9%, H. 7,3%, N. 4,1%.

3.2.2. *trans-N-bencil-3,6-dimetil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina*



(2). A partir de 0,603 g (3,057 mmol) de *N*-bencil-4-metilánilina, 0,273 g (3,363 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,503 g (3,363 mmol) de *trans*-anetol comercial; empleando 1,68 mL (3,363 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 2 horas, se obtuvieron 0,69 g (1,93 mmol) de *N*-Bn-THQ; Sólido blanco; **P.f.** 91-92 °C; **Rto:** 63 %; **IR (ATR):** 3027, 2937, 1237, 1034, 728 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,97 (3H, d, *J* = 6,7 Hz, -CH₃), 2,12 (3H, s, 6-CH₃), 2,23 (1H, m, 3-H), 3,10 (1H, dd, *J* = 11,4, 8,0 Hz, 2-H_a), 3,32 (1H, dd, *J* = 11,4, 3,7 Hz, 2-H_b), 3,68 (1H, d, *J* = 7,9 Hz, 4-H), 3,85 (3H, s, -OCH₃), 4,54 (2H, s, -CH₂-Ph), 6,54 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, 5-H y 8-H), 6,85 (1H, dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 7-H), 6,89 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 7,08 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}), 7,28-7,37 (5H, m, todos-H_{Ph}). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158,0, 143,4, 139,4, 138,0, 131,2, 130,1 (2C), 128,7 (2C), 127,9, 126,9, 126,8 (2C), 125,2, 124,7, 113,7 (2C), 111,1, 55,7, 55,3, 54,6, 50,8, 34,9, 20,4, 18,5. **EM (ESI-IT)**, *m/z*: [M+H]⁺: 358,1 (100), [M+Na]⁺: 380,1 (35). **Fórmula empírica** C₂₅H₂₇NO. **Peso molecular:** 357,5 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 83,9%, H. 7,6%, N. 3,9%.

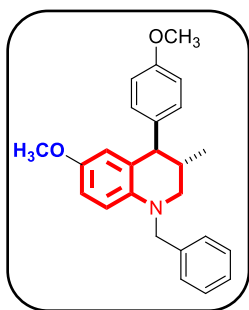
3.2.3. *trans-N-bencil-6-etil-3-metil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina*



(3). A partir de 0,603 g (2,854 mmol) de *N*-bencil-4-etilánilina, 0,254 g (3,140 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,469 g (3,140 mmol) de *trans*-anetol comercial; empleando 1,56 mL (3,140 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente, se obtuvieron 0,795 g (2,141 mmol) de *N*-Bn-THQ; Sólido rojo; **P.f.** 55-56 °C; **Rto:** 75%; **IR (ATR):** 3028, 2958, 1243, 1034, 732 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,95 (3H, d, *J* = 6,7 Hz, -CH₃), 1,09 (3H, t, *J* = 7,6 Hz, -CH₂CH₃), 2,23 (1H, m, 3-H), 2,41 (2H, q, *J* = 7,6 Hz, -CH₂CH₃), 3,10 (1H, dd, *J* = 11,4, 8,1 Hz, 2-H_a), 3,31 (1H, dd, *J* = 11,4, 3,8 Hz, 2-H_b), 3,68 (1H, d, *J* = 8,1 Hz,

4-H), 3,84 (3H, s, -OCH₃), 4,53 (2H, m, -CH₂-Ph), 6,55 (1H, s, 5-H), 6,55 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, 8-H), 6,87 (1H, dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 7-H), 6,88 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 7,08 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}), 7,28-7,36 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158,0, 143,6, 139,4, 137,9, 131,8, 130,1(2C), 130,1, 128,7(2C), 126,9, 126,8(2C), 126,6, 124,7, 113,7(2C), 111,0, 55,8, 55,3, 54,8, 50,9, 34,9, 27,9, 18,4, 15,9. **EM (ESI-IT)**, m/z: [M+H]⁺: 372,1 (100), [M+Na]⁺: 394,1 (73), [M+K]⁺: 410,4 (44). **Fórmula empírica** C₂₆H₂₉NO. **Peso molecular**: 371.5 g/mol. **Análisis Elemental Calculado**: C. 84,1%, H. 7,9%, N. 3,8%.

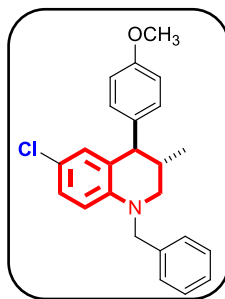
3.2.4. *trans*-N-bencil-6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-



tetrahidroquinolina (4). A partir de 0,200 g (0,939 mmol) de *N*-bencil-4-metoxianilina, 0,084 g (1,032 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,154 g (1,032 mmol) de *trans*-anetol comercial; empleando 0,510 mL (1,032 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 21 horas, se obtuvieron 0,327 g (0,877 mmol) de

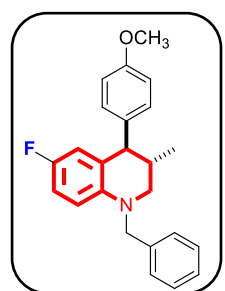
N-Bn-THQ; Sólido blanco; **P.f.** 119-120 °C; **Rto**: 93%; **IR (ATR)**: 3032, 2952, 1238, 1039, 701 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,95 (3H, d, $J = 6,7$ Hz, -CH₃), 2,24 (1H, m, 3-H), 3,08 (1H, dd, $J = 11,4, 8,5$ Hz, 2-Ha), 3,29 (1H, dd, $J = 11,4, 3,7$ Hz, 2-Hb), 3,61 (3H, s, -6-OCH₃), 3,65 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, 4-H), 3,83 (3H, s, -OCH₃), 4,49 (2H, s, -CH₂Ph), 6,32 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, 5-H), 6,55 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, 8-H), 6,63 (1H, dd, $J = 8,8, 3,0$ Hz, 7-H), 6,87 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 7,07 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}), 7,36-7,28 (5-H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158,1, 151,0, 140,2, 139,5, 137,5, 130,1 (2C), 128,7 (2C), 126,9 (2C), 126,8, 126,5, 116,7, 113,8 (2C), 112,6, 112,1, 56,3, 55,7, 55,4, 55,1, 51,2, 35,1, 18,4. **(ESI-IT)** m/z: [M+H]⁺: 374,1 (36), [M+Na]⁺: 396,0 (100), [M+K]⁺: 412,1 (3), [2M+Na]²⁺: 769,3 (38). **Fórmula empírica**: C₂₅H₂₇NO₂. **Peso Molecular**: 373.5 g/mol. **Análisis Elemental calculado**: C. 80,4%, H. 7,3%, N. 3,7%.

3.2.5. *trans-N-bencil-6-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-*



tetrahydroquinolina (5). A partir de 0,617 g (2,830 mmol) de *N*-bencil-4-cloroanilina, 0,246 g (3,032 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,454 g (3,032 mmol) de *trans*-anetol comercial; empleando 1,52 mL (3,032 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 2 horas, se obtuvieron 0,947 g (2,506 mmol) de *N*-Bn-THQ; Sólido blanco; **P.f.** 90-92 °C; **Rto:** 89%; **IR (ATR):** 3031, 2955, 1245, 1025, 731 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,94 (3H, d, *J* = 6,7 Hz, -CH₃), 2,22 (1H, m, 3-H), 3,12 (1H, dd, *J* = 11,6, 8,1 Hz, 2-H_a), 3,33 (1H, dd, *J* = 11,6, 3,9 Hz, 2-H_b), 3,63 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, 4-H), 3,83 (3H, s, -OCH₃), 4,52 (2H, s, -CH₂Ph), 6,48 (1H, d, *J* = 8,8 Hz, 8-H), 6,65 (1H, dd, *J* = 2,6, 0,8 Hz, 5-H), 6,88 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 6,94 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 7-H), 7,04 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}), 7,27-7,36 (5H, m, todos-H_{Ph}), **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158,3, 144,0, 138,5, 136,8, 130,1, 130,0 (2C), 128,8 (2C), 127,2, 127,1, 126,6 (2C), 126,4, 120,7, 113,9 (2C), 112,1, 55,6, 55,4, 54,7, 50,7, 34,5, 18,3. **EM (ESI-IT), *m/z*:** [M+H]⁺: 379,0 (16), [M+Na]⁺: 400,0 (14), [[M+H]-4H]⁺: 374,1 (100). **Fórmula empírica** C₂₄H₂₄ClNO. **Peso molecular:** 377,9 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 76,3%, H. 6,4%, Cl. 9,4%, N. 3,71%.

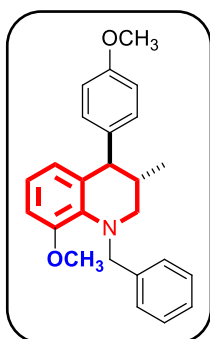
3.2.6. *trans-N-bencil-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-*



tetrahydroquinolina (6). A partir de 0,600 g (2,980 mmol) de *N*-bencil-4-fluoranilina, 0,266 g (3,280 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,491 g (3,280 mmol) de *trans*-anetol comercial; empleando 1,64 mL (3,280 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 3 horas, se obtuvieron 0,746 g (2,064 mmol) de *N*-Bn-THQ; Sólido blanco; **P.f.** 94-95 °C; **Rto:** 70%; **IR (ATR):** 3024, 2955, 1236, 1030, 729 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,95 (3H, d, *J* = 6,7 Hz, -CH₃), 2,25 (1H, m, 3-H), 3,14 (1H, dd, *J* = 11,5, 8,6 Hz, 2-H_a), 3,33 (1H, dd, *J* = 11,5, 3,8 Hz, 2-H_b), 3,65 (1H, d, *J* = 8,6 Hz,

4-H), 3,84 (3H, s, -OCH₃), 4,52 (2H, s, -CH₂Ph), 6,43 (1H, ddd, $J = 9,7, 3,1, 0,8$ Hz, 5-H), 6,50 (1H, dd, $J = 8,5, 4,7$ Hz, 8-H), 6,72 (1H, td, $J = 8,5, 3,0$ Hz, 7-H), 6,90 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 7,07 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}), 7,41-7,26 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158,3, 155,1 (1C, d, $J = 238,9$ Hz), 141,9, 138,9, 136,9, 130,1 (2C), 128,8 (2C), 127,1, 126,8 (2C), 126,4, 116,8 (1C, d, $J = 22,4$, Hz), 113,9 (2C), 113,6 (1C, d, $J = 21,9$ Hz), 111,8, 56,1, 55,4, 55,2, 51,1, 34,7, 18,2. **(ESI-IT) m/z :** [M+H]⁺: 362,1 (100), [M+Na]⁺: 384,0 (62), [M+K]⁺: 400,0 (32). **Fórmula empírica** C₂₄H₂₄FNO. **Peso molecular:** 361,5 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 79,6%, H. 6,7%, F. 5,3%, N. 3,9%.

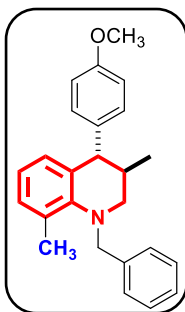
3.2.7. *trans*-N-bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-



tetrahidroquinolina (7). A partir de 0,200 g (0,939 mmol) de *N*-bencil-2-metoxianilina, 0,084 g (1,032 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,154 g (1,032 mmol) de *trans*-anetol comercial; empleando 0,52 mL (1,032 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 21 horas, se obtuvieron 0,044 g (0,118 mmol) de *N*-Bn-THQ; Sólido blanco; **P.f.** 115-116 °C; **Rto:** 12%; **IR (ATR):** 3024, 2958, 1238, 1026, 749 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,79 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, -CH₃), 2,02 (1H, m, 3-H), 2,78 (1H, dd, $J = 13,2, 11,4$ Hz, 2-Ha), 3,06 (1H, dd, $J = 13,5, 3,2$ Hz, 2-Hb), 3,46 (1H, d, $J = 10,3$ Hz, 4-H), 3,82 (3H, s, -OCH₃), 3,91 (3H, s, -8-OCH₃), 4,15 (1H, dd, $J = 14,2$ Hz, CH_{2(a)}Ph), 4,56 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz, CH_{2(b)}Ph), 6,36 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, 5-H), 6,73 (1H, d, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 7-H), 6,78 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 6-H), 6,84 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 7,01 (2H, dd, $J = 8,7$ Hz, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}), 7,31 (1H, dd, $J = 7,3$ Hz, 4-H_{ph}), 7,38 (2H, dd, $J = 7,3$ Hz, 3-H_{ph} y 5-H_{ph}), 7,52 (2H, dd, $J = 7,1$ Hz, 2-H_{ph} y 6-H_{ph}), ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158,1, 152,0, 140,3, 137,7, 137,5, 133,7 130,2 (2C), 129,0 (2C), 128,4 (2C), 127,1, 122,9, 121,3, 113,7 (2C), 108,6, 58,2, 55,5, 55,3, 54,0, 52,3, 30,9, 17,7. **(ESI-IT) m/z :** [M+H]⁺: 374,1 (100), [M+Na]⁺: 396,1 (22), [2M+Na]²⁺: 769,2 (4). **Fórmula empírica:** C₂₅H₂₇NO₂.

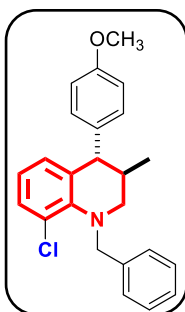
Peso Molecular: 373,5 g/mol. **Análisis Elemental calculado:** C. 80,4%, H. 7,3%, N. 3,75%.

3.2.8. *trans-N-bencil-3,8-dimetil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina*



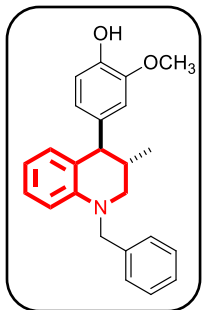
(8). A partir de 0,603 g (3,057 mmol) de *N*-bencil-2-metil-anilina, 0,273 g (3,363 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,503 g (3,363 mmol) de *trans*-anetol comercial; empleando 1,68 mL (3,363 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 3 horas, Luego de consumido todo el precursor, se evidenció la formación de diversos productos por cromatografía en capa delgada; Sólido verdoso; **P.f.** 103-105°C; **Fórmula empírica** C₂₅H₂₇NO₂. **Peso molecular:** 373,5 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 80,4%, H. 7,3%, N. 3,8%.

3.2.9. *trans-N-bencil-8-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-*



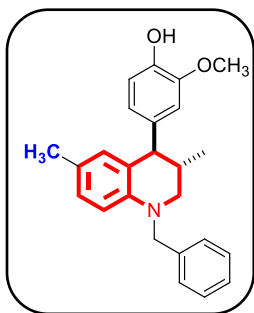
tetrahidroquinolina (9). A partir de 0,617 g (2,830 mmol) de *N*-bencil-4-cloroanilina, 0,246 g (3,032 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,454 g (3,032 mmol) de *trans*-anetol comercial; empleando 1,52 mL (3,032 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 3 horas, Luego de consumido todo el precursor, se evidenció la formación de diversos productos por cromatografía en capa delgada; Aceite Verdoso; **Fórmula empírica** C₂₄H₂₄ClNO. **Peso molecular:** 377,9 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 76,3%, H. 6,4%, Cl 9,4%, N. 3,7%.

3.2.10. *trans-N-bencil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-*



tetrahidroquinolina (10). A partir de 0,357 g (1,948 mmol) de *N*-bencilanilina, 0,174 g (2,145 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,352 g (2,145 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 1,07 mL (2,145 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 22 horas, se obtuvieron 0,308 g (0,857 mmol) de *N*-Bn-THQ; Sólido blanco; **P.f.** 167-169 °C; **Rto:** 44 %; **IR (ATR):** 3413, 3022, 2964, 1261, 1029, 725 cm⁻¹ **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,89 (3H, d, *J* = 6,4 Hz, -CH₃), 2,16 (1H, m, 3-H), 3,04 (1H, dd, *J* = 10,5, 9,0 Hz, 2-Ha), 3,26 (1H, dd, *J* = 11,2, 2,8 Hz, 2-Hb), 3,44 (1H, s, 5-H), 3,54 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, 4-H), 3,72 (3H, s, -OCH₃), 4,45 (2H, s, -CH₂-Ph), 5,52 (1H, s, -OH), 6,44 (2H, t, *J* = 7,9 Hz, 8-H y 6-H), 6,53 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, 2-H_{Ar}), 6,58 (1H, d, *J* = 7,9 Hz, 6-H_{Ar}), 6,64 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, 7-H), 6,82 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, 5-H_{Ar}), 7,20-7,35 (5H, m, todos-H_{Ph}). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146,4, 143,8, 143,5, 139,3, 137,5, 130,7, 129,6, 128,5 (2C), 127,3, 126,7, 126,7 (2C), 124,4, 122,2, 113,9, 111,1, 110,8, 55,9, 55,7, 54,9, 51,3, 34,8, 18,2. **Fórmula empírica** C₂₄H₂₅NO₂. **Peso molecular:** 359,5 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 80,2%, H. 7,0%, N. 3,9%.

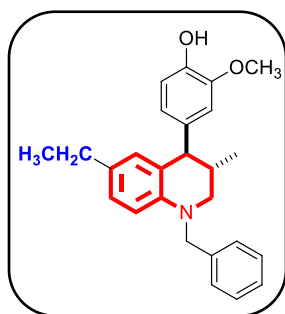
3.2.11. *trans-N-bencil-3,6-dimetil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-*



tetrahidroquinolina (11). A partir de 0,30 g (1,52 mmol) de *N*-bencil-4-metilanilina, 0,07 g (1,67 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,27 g (1,67 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol comercial; empleando 0,83 mL (1,57 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 3 horas, se obtuvieron 0,43 g (1,16 mmol) de *N*-Bn-THQ; Sólido blanco **P.f.** 127-129 °C; **Rto:** 76 %; **IR (ATR):** 3541, 3024, 2947, 1258, 1020, 734 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,99 (3H, d, *J* = 6,7 Hz, -CH₃), 2,15 (3H, s, 6-CH₃), 2,27 (1H, m, 3-H), 3,12 (1H, dd, *J* = 11,3, 8,2 Hz, 2-Ha), 3,36 (1H, dd, *J* = 11,4, 3,8 Hz, 2-Hb), 3,67 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, 4-H), 3,87 (3H, s, -

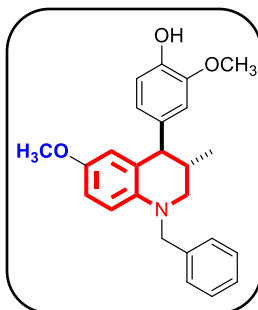
OCH₃), 4,55 (2H, d, $J = 7,2$ Hz, -CH₂-Ph), 5,58 (1H, s, -OH), 6,57 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, 8-H), 6,59 (1H, s, 5-H), 6,69 (2H, d, $J = 8,3$ Hz, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 6,86 (1H, dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 7-H), 6,88 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, 5-H_{Ar}), 7,26-7,40 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146,5, 143,9, 143,2, 139,2, 137,6, 130,9, 128,5 (2C), 127,8, 126,7, 126,7 (2C), 125,1, 124,5, 122,2, 114,0, 111,1, 110,9, 55,9, 55,6, 54,7, 51,3, 34,7, 20,2, 18,2. **EM (ESI-IT)**, m/z : [[M+H]-4H]⁺: 370,1 (100), [M+Na]⁺: 396,1 (6). **Fórmula empírica** C₂₅H₂₇NO₂. **Peso molecular**: 373,5 g/mol. **Análisis Elemental Calculado**: C. 80,4%, H. 7,3%, N. 3,8%.

3.2.12. *trans*-*N*-bencil-6-etil-3-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-



tetrahydroquinolina (12). A partir de 0,345 g (1,620 mmol) de *N*-bencil-4-etilanilina, 0,144 g (1,780 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,293 g (1,780 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol comercial; empleando 0,89 mL (1,780 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 6 horas, se obtuvieron 0,577 g (1,49 mmol) de *N*-Bn-THQ; Sólido rojo; **P.f.** 57-59 °C; **Rto**: 92 %; **IR (ATR)**: 3520, 3025, 2959, 1231, 1034, 732 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,96 (3H, d, $J = 6,7$ Hz, -CH₃), 1,11 (3H, t, $J = 7,6$ Hz, -CH₂CH₃), 2,26 (1H, m, 3-H), 2,43 (2H, q, $J = 7,6$ Hz, Et, -CH₂CH₃), 3,13 (1H, dd, $J = 11,4, 8,4$ Hz, 2-H_a), 3,35 (1H, dd, $J = 11,4, 3,8$ Hz, 2-H_b), 3,66 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, 4-H), 3,86 (3H, s, -OCH₃), 4,54 (2H, m, -CH₂-Ph), 5,63 (1H, s, -OH), 6,55-6,59 (2H, m, 5-H y 8-H), 6,66-6,70 (2H, m, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 6,88 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, 7-H), 6,91 (1H, s, 5-H_{Ar}), 7,27-7,40 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146,6, 143,9, 143,5, 139,3, 137,5, 131,8, 129,9, 128,6 (2C), 126,8, 126,8 (2C), 126,6, 124,8, 122,4, 114,0, 111,1, 110,9, 77,4, 77,1, 76,8, 56,0, 55,7, 55,0, 51,5, 34,8, 27,8, 18,3, 16,0. **EM (ESI-IT)**, m/z : [M+H]⁺: 388,1 (11), [M+Na]⁺: 410,2 (21), [2M+Na]⁺: 796,4 (4). **Fórmula empírica** C₂₆H₂₉NO₂. **Peso molecular**: 387,5 g/mol. **Análisis Elemental Calculado**: C. 80,6%, H. 7,5%, N. 3,6%.

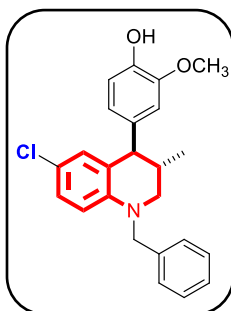
3.2.13. *trans*-*N*-bencil-6-metoxi-3-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-



tetrahydroquinolina (13). A partir de 2,960 g (1,390 mmol) de *N*-bencil-4-metoxianilina, 0,124 g (1,530 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,252 g (1,530 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol comercial; empleando 0,76 mL (1,530 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 6 horas, se obtuvieron

0,451 g (1,16 mmol) de *N*-Bn-THQ; Sólido beige; **P.f.** 114-115 °C; **Rto:** 83 %; **IR (ATR):** 3542, 3023, 2945, 1234, 1021, 728 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,92 (3H, d, *J* = 6,6 Hz, -CH₃), 2,22 (1H, m, 3-H), 3,04 (1H, dd, *J* = 11,2, 8,7 Hz, 2-H_a), 3,27 (1H, dd, *J* = 11,4, 3,7 Hz, 2-H_b), 3,58 (3H, s, 6-OCH₃), 3,59 (1H, d, *J* = 8,5 Hz, 4-H), 3,80 (3H, s, -OCH₃), 4,46 (2H, d, *J* = 2,6 Hz, -CH₂-Ph), 5,55 (1H, s, -OH), 6,32 (1H, d, *J* = 2,6 Hz, 5-H), 6,53 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, 8-H), 6,59 (2H, m, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 6,63 (1H, dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 7-H), 6,84 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, 5-H_{Ar}), 7,23-7,32 (5H, m, todos-H_{Ph}). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 150,9, 146,5, 144,0, 140,1, 139,3, 137,1, 128,5 (2C), 126,8, 126,7 (2C), 126,3, 122,2, 116,6, 114,0, 112,6, 111,9, 111,1, 56,1, 55,9, 55,6, 55,1, 51,7, 34,8, 18,2. **EM (ESI-IT)**, *m/z*: [[M+H]-4H]⁺: 386,1 (100), [M+Na]⁺: 412,1 (15), [2M+Na]⁺: 801 (14). **Fórmula empírica** C₂₅H₂₇NO₃. **Peso molecular:** 389,5 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 77,1%, H. 7,0%, N. 3,6%.

3.2.14. *trans*-*N*-bencil-6-cloro-3-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-

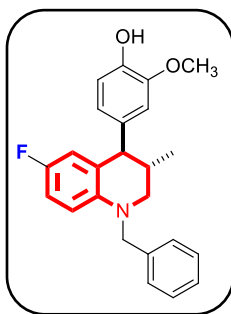


tetrahydroquinolina (14). A partir de 0,600 g (2,756 mmol) de *N*-bencil-4-cloroanilina, 0,246 g (3,032 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,498 g (3,032 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol comercial; empleando 1,52 mL (3,032 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 3 horas, se obtuvieron 1,008 g (2,561 mmol) de *N*-

Bn-THQ; Sólido blanco; **P.f.** 136-138 °C; **Rto:** 93 %; **IR (ATR):** 3536, 3029, 2947, 1232, 1016, 730 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,91 (3H, d, *J* = 6,6 Hz,

-CH₃), 2,20 (1H, m, 3-H), 3,10 (1H, dd, $J = 11,5, 8,3$ Hz, 2-Ha), 3,32 (1H, dd, $J = 11,6, 3,8$ Hz, 2-Hb), 3,57 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, 4-H), 3,82 (3H, s, -OCH₃), 4,50 (2H, s, -CH₂-Ph), 5,57 (1H, s, -OH), 6,47 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, 8-H), 6,58 (1H, s, 5-H), 6,59 (1H, d, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 6-H_{Ar}), 6,65 (1H, d, $J = 2,2$ Hz, 2-H_{Ar}), 6,86 (1H, d, $J = 7,9$ Hz, 5-H_{Ar}), 6,91 (1H, dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 7-H), 7,22-7,34 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146,6 144,2, 143,8, 138,3, 136,4, 129,8, 128,6 (2C), 127,1, 127,0, 126,5 (2C), 126,2, 122,1, 120,5, 114,2, 111,9, 110,9, 55,9, 55,4, 54,7, 51,1, 34,2, 18,1. **Fórmula empírica** C₂₄H₂₄ClNO₃. **Peso molecular:** 393,9 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 73,2%, H. 6,1%, Cl. 9,0%, N. 3,6%.

3.2.15. *trans*-N-bencil-6-fluor-3-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-

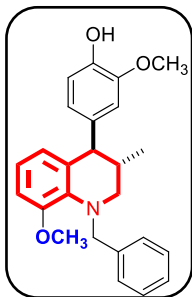


tetrahydroquinolina (15). A partir de 0,426 g (2,120 mmol) de *N*-bencil-4-fluoranilina, 0,189 g (2,330 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,383 g (2,330 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol comercial; empleando 1,16 mL (2,330 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 16 horas, se obtuvieron 0,465 g (0,175 mmol) de *N*-

Bn-THQ; Sólido beige; **P.f.** 91-92 °C; **Rto:** 58 % (recristalización); **IR (ATR):** 3550, 3029, 2947, 1259, 1020, 734 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,92 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, -CH₃), 2,23 (1H, m, 3-H), 3,12 (1H, dd, $J = 11,4, 8,9$ Hz, 2-Ha), 3,32 (1H, dd, $J = 11,5, 3,8$ Hz, 2-Hb), 3,59 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, 4-H), 3,84 (3H, s, -OCH₃), 4,50 (2H, s, -CH₂-Ph), 5,57, (1, s, -OH), 6,42 (1H, d, $J = 9,8$ Hz, 5-H), 6,47 (1H, dd, $J = 8,9, 4,8$ Hz, 8-H), 6,59 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 2-H_{Ar}), 6,63 (1H, dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 6-H_{Ar}), 6,69 (1H, td, $J = 8,5, 3,0$ Hz, 7-H), 6,88 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, 5-H_{Ar}), 7,24-7,38 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154,9 (1C, d, J : 232,8 Hz), 146,7, 144,2, 141,8, 138,8, 136,5, 132,7, 128,7 (2C), 126,9, 126,7 (2C), 122,2, 116,7 (1C, d, $J = 22,4$ Hz), 114,1, 113,6 (1C, d, $J = 21,9$ Hz), 111,6 (1C, d, $J = 10,1$ Hz), 110,9, 56,0, 55,9, 55,3, 51,6, 34,5, 18,1. **EM (ESI-IT), m/z :** [M+H]⁺: 378,1 (87), [M+Na]⁺: 400,1 (86), [2M+Na]⁺: 776,4 (8). **Fórmula empírica**

$C_{24}H_{24}FNO_3$. **Peso molecular:** 377,5 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 76,4%, H. 6,1%, F. 5,0%, N. 3,7%.

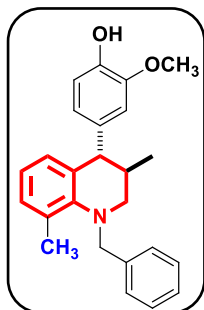
3.2.16. *trans-N-bencil-8-metoxi-3-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-*



tetrahidroquinolina (16). A partir de 0,345 g (1,620 mmol) de *N*-bencil-2-metoxianilina, 0,144 g (1,780 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0,293 g (1,780 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol comercial; empleando 0,89 mL (1,780 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH_3CN anhidro a temperatura ambiente por 16 horas, se obtuvieron 0,284 g (0,729 mmol) de *N*-Bn-THQ;

Sólido blanco; **P.f.** 119-120 °C; **Rto:** 45 %; **IR (ATR):** 3275, 3060, 2952, 1244, 1040, 744 cm^{-1} . **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0,78 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, - CH_3), 2,00 (1H, m, 3-H), 2,78 (1H, dd, $J = 12,1$ Hz, 2-H_a), 3,06 (1H, dd, $J = 13,5$, 3,0 Hz, 2-H_b), 3,42 (1H, d, $J = 10,4$ Hz, 4-H), 3,83 (3H, s, - OCH_3), 3,90 (3H, s, 8- OCH_3), 4,18 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz, $CH_{2(a)}$ Ph), 4,54 (1H, dd, $J = 14,2$ Hz, $CH_{2(b)}$ Ph), 5,54 (1H, s, -OH), 6,37 (1H, m, 5-H), 6,54 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 2-H_{Ar}), 6,61 (1H, dd, $J = 8,1$, 1,9 Hz, 6-H_{Ar}), 6,71-6,80 (2H, m, 6-H y 7-H), 6,84 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, 5-H_{Ar}), 7,29-7,37 (5H, m, todos- H_{Ph}). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 151,8, 146,4, 143,9, 140,2, 137,2, 137,1, 133,3, 128,5 (2C), 128,2, (2C), 126,9, 122,7, 122,2, 121,0, 113,9, 112,0, 108,6, 58,2, 55,9, 55,4, 54,1, 52,8, 30,6, 17,6. **EM (ESI-IT)**, m/z : $[M+H]^+$: 390,1 (100), $[M+Na]^+$: 412,1 (37), $[2M+Na]^+$: 801,1 (19). **Fórmula empírica** $C_{25}H_{27}NO_3$. **Peso molecular:** 389,5 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 77,1%, H. 7,0%, N. 3,6%.

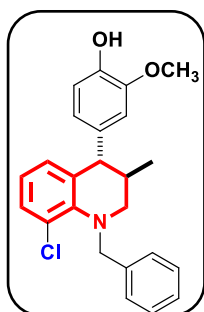
3.2.17. *trans-N-bencil-3,8-dimetil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-*



tetrahydroquinolina (17). A partir de 0,317 g (1,61 mmol) de *N*-bencil-2-metilanilina, 0,131 g (1,61 mmol) de formaldehido (37% en metanol) y 0,265 g (1,61 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol comercial; empleando 0,805 mL (1,61 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 3 horas, Luego de consumido todo el precursor, se evidencio la

formación de diversos productos por cromatografía en capa delgada; Aceite blanco; **Fórmula empírica** C₂₅H₂₇NO₂. **Peso molecular:** 373,5 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 80,4%, H. 7,3%, N. 3,8%.

3.2.18. *trans-N-bencil-8-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-*

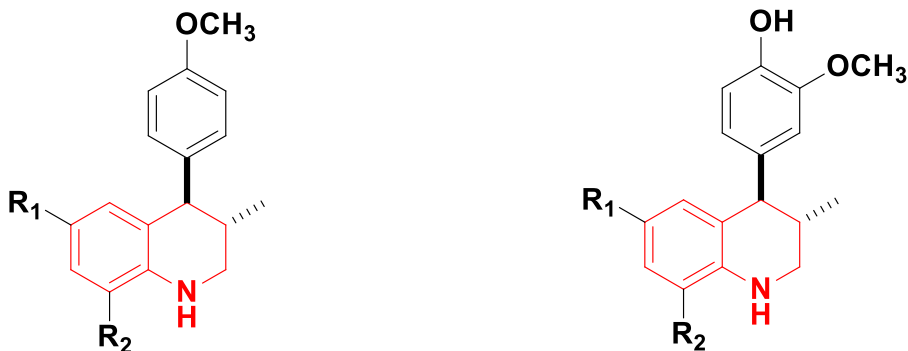


tetrahydroquinolina (18). A partir de 0,317 g (1,46 mmol) de *N*-bencil-2-cloroanilina, 0,131 g (1,61 mmol) de formaldehido (37% en metanol) y 0,265 g (1,61 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol comercial; empleando 0,805 mL (1,61 mmol) de solución de ácido clorhídrico 2N en 40 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 3 horas, Luego de consumido todo el precursor, se evidencio la

formación de diversos productos por cromatografía en capa delgada; Aceite blanco; **Fórmula empírica** C₂₄H₂₄ClNO₂. **Peso molecular:** 393,9 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 73,2%, H. 6,1%, Cl 9,00%, N. 3,6%.

3.3. Desbencilación catalítica de los derivados *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas para la obtención de las 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas

Figura 10. Estructuras de las 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 19-30 obtenidas.



Comp.	R ₁	R ₂
<u>19</u>	H	H
<u>20</u>	CH ₃	H
<u>21</u>	CH ₂ CH ₃	H
<u>22</u>	OCH ₃	H
<u>23</u>	Cl	H
<u>24</u>	F	H

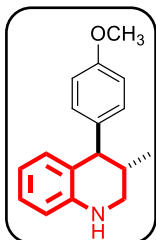
Comp.	R ₁	R ₂
<u>25</u>	H	H
<u>26</u>	CH ₃	H
<u>27</u>	CH ₂ CH ₃	H
<u>28</u>	OCH ₃	H
<u>29</u>	Cl	H
<u>30</u>	F	H

Metodología general

La reacción se llevó a cabo en un balón de 100 mL el cual se limpió y secó con anticipación, en él se agregó 1.0 mmol de *N*-bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 1-7 y 10-16 en una mezcla de metanol: diclorometano (3:1) para mejorar la solubilidad de los precursores. Disuelto el precursor, se adicionó paladio (10% mol) soportado sobre carbono (10% p/p) y se inyectó un flujo constante de hidrógeno molecular (1 atmósfera) al reactor, durante la reacción la mezcla fue agitada fuertemente a temperatura ambiente de 2 a 6 horas. La reacción fue monitoreada por cromatografía de capa delgada (CCD) y una vez culminada la misma, la mezcla fue filtrada usando papel de filtro franja negra, sílica gel y

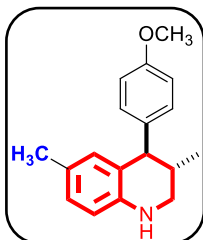
algodón compactado. El filtrado fue concentrado al vacío y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna, para obtener las respectivas 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **19-30** puras.

3.3.1. *trans-N-H-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (19)*. A



partir de 0,120 g (0,349 mmol) de *trans-N*-bencil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 0,040 g (0,349 mmol) de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), hidrógeno molecular (exceso), en 30 mL de mezcla MeOH:DCM (3:1), a temperatura ambiente por 4 horas, se obtuvieron 0,080 g (0,316 mmol) de *N*-H-THQ; Sólido verde; **P.f.** 72-74°C; **Rto:** 91 %; **IR (ATR):** 3410, 3024, 2954, 1612, 1242, 1034 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,89 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2,04 (1H, m, 3-H), 2,95 (1H, dd, $J = 11,1, 8,6$ Hz, 2-Ha), 3,21 (1H, dd, $J = 11,2, 3,5$ Hz, 2-Hb), 3,45 (1H, dd, $J = 6,1, 2,0$ Hz, 5-H), 3,51 (1H, d, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 4-H), 3,80 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6,46 (2H, dd, $J = 8,6, 6,5$ Hz, 2- H_{Ar} y 6- H_{Ar}), 6,64 (1H, dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 8-H), 6,81 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, 3- H_{Ar} y 5- H_{Ar}), 6,98 (2H, dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 6-H y 7-H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 158,0, 142,5, 138,0, 130,9, 130,7, 130,0 (2C), 127,1, 124,0, 114,1, 113,5 (2C), 55,1, 50,3, 47,2, 35,3, 18,0. **Fórmula empírica** $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$. **Peso molecular:** 253,3 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 80,6%, H. 7,6%, N. 5,5%.

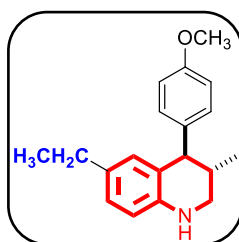
3.3.2. *trans-N-H-3,6-Dimetil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (20)*.



A partir de 1,01 g (2,83 mmol) de *trans-N*-bencil-3,6-Dimetil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 0,30 g (0,28 mmol) de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), hidrógeno molecular (exceso), en 30 mL de mezcla MeOH:DCM (3:1), a temperatura ambiente por 4 horas, se obtuvieron 0,69 g (2,58 mmol) de *N*-H-THQ; Sólido verde claro; **P.f.** 77-79 °C; **Rto:** 92%; **IR (ATR):** 3409, 3010, 2949, 1611, 1242, 1031 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,91 (3H, d, $J = 6,7$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2,08 (4H, m, 6- CH_3 y 3-H), 2,98 (1H, dd, $J = 11,1, 8,5$ Hz, 2-Ha), 3,24

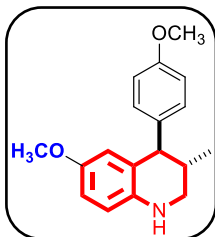
(1H, dd, $J = 11,2, 3,5$ Hz, 2-Hb), 3,56 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, 4-H), 3,80 (3H, s, -OCH₃), 6,46 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, 5-H y 8-H), 6,79 (1H, dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 7-H), 6,83 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 7,03 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 157,9, 142,3, 138,0, 131,0, 130,0 (2C), 127,6, 126,3, 124,3, 114,1, 113,6 (2C), 55,2, 50,4, 47,2, 35,3, 20,4, 18,0. **EM (ESI-IT) m/z :** [M+H]⁺: 268,1 (45), [M+Na]⁺: 290,2 (100), **Fórmula empírica** C₁₈H₂₁NO. **Peso molecular:** 267,4 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 80,9%, H. 7,9%, N. 5,2%.

3.3.3. *trans*-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**21**). A



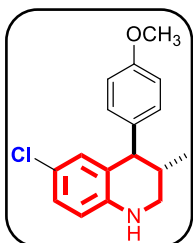
partir de 0,78 g (2,09 mmol) de *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 0,22 g (0,21 mmol) de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), hidrógeno molecular (exceso), en 30 mL de mezcla MeOH:DCM (3:1), a temperatura ambiente por 5 horas, se obtuvieron 0,56 g (1,98 mmol) de *N*-H-THQ; Sólido amarillo; **P.f.** 49-50 °C; **Rto:** 95%; **IR (ATR):** 3406, 2997, 2957, 1612, 1242, 1034 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,92 (3H, d, $J = 6,7$ Hz, -CH₃), 1,07 (3H, t, $J = 7,6$ Hz, -CH₂CH₃), 2,10 (1H, m, 3-H), 2,39 (2H, q, $J = 7,6$ Hz, -CH₂CH₃), 3,01 (1H, dd, $J = 11,1, 8,7$ Hz, 2-Ha), 3,27 (1H, dd, $J = 11,2, 3,5$ Hz, 2-Hb), 3,59 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, 4-H), 3,82 (3H, s, -OCH₃), 6,48 (1H, d, $J = 1,4$ Hz, 5-H), 6,52 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, 8-H), 6,85 (3H, m, 7-H, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 7,05 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158,0, 142,5, 138,1, 133,3, 130,2, 130,1, 126,4, 124,6, 114,4, 113,7, 55,3, 50,6, 47,5, 35,5, 28,1, 18,2, 16,1. **Fórmula empírica** C₁₉H₂₃NO. **Peso molecular:** 281,4 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 81,1%, H. 8,2%, N. 5,0%.

3.3.4. *trans*-6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



(22). A partir de 1,50 g (4,02 mmol) de *trans*-*N*-bencil-6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 0,43 g (0,402 mmol) de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), hidrógeno molecular (exceso), en 30 mL de mezcla MeOH:DCM (3:1), a temperatura ambiente por 6 horas, se obtuvieron 1,03 g (3,64 mmol) de *N*-H-THQ; Sólido amarillo; **P.f.** 70-72 °C; **Rto:** 91%; **IR (ATR):** 3409 3006, 2934, 1609, 1248, 1029 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,91 (3H, d, *J* = 6,7 Hz, -CH₃), 2,07 (1H, s, N-H), 2,10 (1H, m, 3-H), 2,98 (1H, dd, *J* = 11,1, 8,9 Hz, 2-H_a), 3,25 (1H, dd, *J* = 11,2, 3,4 Hz, 2-H_b), 3,57 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, 4-H), 3,59 (3H, s, 6-OCH₃), 3,78 (3H, s, -OCH₃), 6,24 (1H, d, *J* = 2,7 Hz, 5-H), 6,51 (1H, d, *J* = 8,6 Hz, 8-H), 6,61 (1H, dd, *J* = 8,6, 2,8 Hz, 7-H), 6,83 (2H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 7,04 (2H, d, *J* = 8,6 Hz, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158,0, 151,9, 138,8, 137,6, 130,0 (2C), 125,9, 116,0, 115,2, 113,6 (2C), 113,1, 55,6, 55,2, 50,7, 47,6, 35,4, 17,9. **EM (ESI-IT)** *m/z*: [M+H]⁺: 284,1 (40), [M+Na]⁺: 306,0 (100), [2M+Na]⁺: 589,4 (61). **Fórmula empírica** C₁₈H₂₁NO₂. **Peso molecular:** 283,4 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 76,3%, H. 7,5%, N. 4,9%.

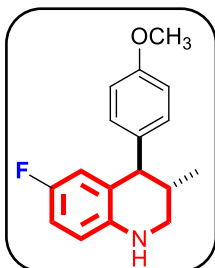
3.3.5. *trans*-6-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (23).



A partir de 1,00 g (2,64 mmol) de *trans*-*N*-bencil-6-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 0,27 g (0,27 mmol) de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), hidrógeno molecular (exceso), en 30 mL de mezcla MeOH:DCM (3:1), a temperatura ambiente por 4 horas, se obtuvieron 0,708 g (2,46 mmol) de *N*-H-THQ; Sólido verde claro; **P.f.** 108-110°C; **Rto:** 93%; **IR (ATR):** 3392 3001, 2918, 1604, 1241, 1029 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,93 (3H, d, *J* = 6,7 Hz, -CH₃), 2,12 (1H, m, 3-H), 3,03 (1H, d, *J* = 11,2, 8,7 Hz, 2-H_a), 3,29 (1H, dd, *J* = 11,2, 3,6 Hz, 2-H_b), 3,61 (1H, d, *J* = 8,5 Hz, 4-H), 3,81 (1H, s, -OCH₃), 6,54 (2H, m, 5-H, N-H), 6,65 (1H, m, 8-H), 6,85 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}),

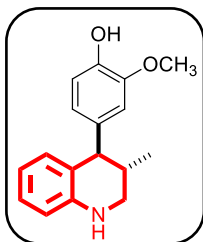
6,99 (1H, m, 7-H), 7,05 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158,0, 134,7, 134,2, 131,2, 130,4, 130,2 (2C), 128,7, 127,6, 123,1, 114,1 (2C), 55,2, 49,9, 47,9, 33,5, 17,1. **EM (ESI-IT) m/z : Fórmula empírica C₁₇H₁₈ClNO. Peso molecular: 287,8 g/mol. Análisis Elemental Calculado:** C. 70,9%, H. 6,3%, Cl. 12,3, N. 4,9%.

3.3.6. *trans*-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (24).



A partir de 0,38 g (1,05 mmol) de *trans*-*N*-bencil-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 0,12 g (0,12 mmol) de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), hidrógeno molecular (exceso), en 30 mL de mezcla MeOH:DCM (3:1), a temperatura ambiente por 5 horas, se obtuvieron 0,265 g (0,98 mmol) de *N*-H-THQ; Sólido verde claro; **P.f.** 114-115 °C; **Rto:** 93%; **IR (ATR):** 3418 2999, 2952, 1610, 1243, 1031 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,91 (3H, d, $J = 6,7$ Hz, -CH₃), 2,10 (1H, m, 3-H), 3,00 (1H, dd, $J = 11,2, 9,0$ Hz, 2-Ha), 3,28 (1H, dd, $J = 11,3, 3,5$ Hz, 2-Hb), 3,55 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, 4-H), 3,81 (3H, s, -OCH₃), 6,36 (1H, ddd, $J = 9,9, 2,9, 0,9$ Hz, 5-H), 6,49 (1H, dd, $J = 8,7, 4,9$ Hz, 8-H), 6,70 (1H, tdd, $J = 8,2, 3,0, 0,8$ Hz, 7-H), 6,85 (2H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 7,03 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, 3-H_{Ar} y 5-H_{Ar}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158,2, 155,7 (1C, d, $J = 234,6$ Hz), 140,6 (1C, d, $J = 1,7$ Hz), 136,9, 130,0 (2C), 126,1 (1C, d, $J = 6,4$ Hz), 116,7 (1C, d, $J = 22,2$ Hz), 114,9 (1C, d, $J = 7,6$ Hz), 113,8 (2C), 113,7 (1C, d, $J: 22,7$ Hz), 55,3, 50,6, 47,6, 34,9, 17,9. **Fórmula empírica C₁₇H₁₈FNO. Peso molecular: 271,3 g/mol. Análisis Elemental Calculado:** C. 75,3%, H. 6,7%, F. 7,00, N. 5,2%.

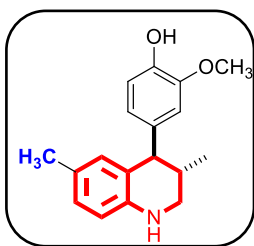
3.3.7. *trans*-*N*-H-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (25).



A partir de 0,300 g (0,836 mmol) de *trans*-*N*-bencil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 0,090 g (0,836 mmol) de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), hidrógeno molecular (exceso), en 30 mL de mezcla MeOH:DCM (3:1), a

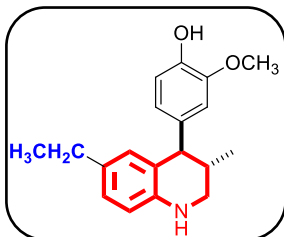
temperatura ambiente por 4 horas, se obtuvieron 0,215 g (0,803 mmol) de *N*-H-THQ; Sólido verde; **P.f.** 118-120 °C; **Rto:** 96 %; **IR (ATR):** 3341, 3015, 2919, 1607, 1265, 1031 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,89 (3H, d, $J = 6,4$ Hz, - CH_3), 2,12 (1H, m, 3-H), 3,00 (1H, dd, $J = 10,5, 9,0$ Hz, 2-Ha), 3,30 (1H, dd, $J = 11,1, 2,7$ Hz, 2-Hb), 3,45 (2H, s, 4-H y 5-H), 3,73 (3H, s, - OCH_3), 5,18 (1H, s, -OH), 6,41-6,53 (3H, m, 8-H, 6-H y 2- H_{Ar}), 6,59 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, 6- H_{Ar}) 6,67 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 7-H), 6,81 (1H, d, $J = 7,7$ Hz, 5- H_{Ar}). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 146,6, 144,0, 140,5, 137,1, 132,4, 130,9, 127,2, 125,7, 122,4, 115,3, 113,9, 111,1, 55,9, 50,9, 47,7, 35,0, 17,8. **Fórmula empírica** $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. **Peso molecular:** 269,3 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 85,8%, H. 7,1%, N. 5,2%.

3.3.8. *trans-N-H-3,6-Dimetil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-*



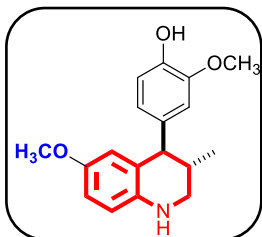
tetrahidroquinolina (26). A partir de 0,61 g (1,63 mmol) de *trans-N*-bencil-3,6-Dimetil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 0,17 g (1,63 mmol) de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), hidrógeno molecular (exceso), en 30 mL de mezcla MeOH:DCM (3:1), a temperatura ambiente por 4 horas, se obtuvieron 0,42 g (1,48 mmol) de *N*-H-THQ; Sólido amarillo; **P.f.** 140-141 °C; **Rto:** 92%; **IR (ATR):** 3307, 3014, 2959, 1601, 1225, 1029 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, - CH_3), 2,12 (4H, m, 6- CH_3 y 3-H), 3,02 (1H, dd, $J = 10,7, 9,2$ Hz, 2-Ha), 3,29 (1H, dd, $J = 11,1, 3,1$ Hz, 2-Hb), 3,56 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, 4-H), 3,82 (3H, s, - OCH_3), 4,64 (1H, s, -OH), 6,49 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, 5-H y 8-H), 6,63 (1H, s, 2- H_{Ar}), 6,66 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 6- H_{Ar}) 6,82 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, 7-H), 6,86 (1H, d, $J = 7,9$ Hz, 5- H_{Ar}). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 146,5, 144,0, 142,2, 137,6, 130,9, 127,5, 126,4, 124,4, 122,3, 114,2, 113,9, 111,1, 55,9, 51,1, 47,5, 35,3, 20,4, 18,0. **Fórmula empírica** $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. **Peso molecular:** 283,4 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 76,3%, H. 7,5%, N. 4,9%.

3.3.9. *trans*-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (27).



A partir de 0,31 g (0,813 mmol) de *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 0,09 g (0,813 mmol) de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), hidrógeno molecular (exceso), en 30 mL de mezcla MeOH:DCM (3:1), a temperatura ambiente por 5 horas, se obtuvieron 0,206 g (0,69 mmol) de *N*-H-THQ; Sólido beige; **P.f.** 50-52 °C; **Rto:** 85%; **IR (ATR):** 3406, 3017, 2959, 1611, 1231, 1033 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,91 (3H, d, *J* = 6,6 Hz, -CH₃), 1,06 (3H, t, *J* = 7,6 Hz, -CH₂CH₃) 2,11 (1H, m, 3-H), 2,38 (2H, q, *J* = 7,6 Hz, -CH₂CH₃), 3,02 (1H, dd, *J* = 11,1, 9,1 Hz, 2-H_a), 3,28 (1H, dd, *J* = 11,1, 3,5 Hz, 2-H_b), 3,55 (1H, d, *J* = 8,8 Hz, 4-H), 3,81 (3H, s, -OCH₃), 6,49 (1H, s, 5-H), 6,51 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, 6-H_{Ar}), 6,60 (1H, d, *J* = 1,9 Hz, 2-H_{Ar}), 6,65 (1H, dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 8-H), 6,84 (2H, m, 7-H y 5-H_{Ar}). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 146,6, 144,0, 142,5, 137,7, 133,5, 130,1, 126,5, 124,7, 122,6, 114,4, 113,9, 111,2, 56,1, 51,3, 47,9, 35,5, 28,1, 18,2, 16,2. **Fórmula empírica** C₁₉H₂₃NO₂. **Peso molecular:** 297,4 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 76,7%, H. 7,8%, N. 4,7%.

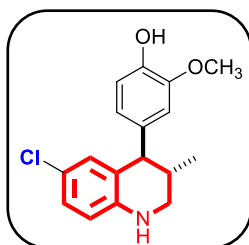
3.3.10. *trans*-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-



tetrahidroquinolina (28). A partir de 0,200 g (0,514 mmol) de *trans*-*N*-bencil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4 tetrahidroquinolina, 0,09 g (0,514 mmol) de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), hidrógeno molecular (exceso), en 30 mL de mezcla MeOH:DCM (3:1), a temperatura ambiente por 6 horas, se obtuvieron 0,128 g (0,428 mmol) de *N*-H-THQ; Sólido beige; **P.f.** 118-120 °C; **Rto:** 83%; **IR (ATR):** 3301 3023, 2951, 1599 1275, 1022 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,91 (3H, d, *J* = 6,6 Hz, -CH₃), 2,10 (1H, m, 3-H), 3,04 (1H, dd, *J* = 10,9, 9,4 Hz, 2-H_a), 3,27 (1H, dd, *J* = 11,1, 3,3 Hz, 2-H_b), 3,54 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, 4-H), 3,59 (3H, s, 6-OCH₃), 3,81 (3H, s, -OCH₃), 6,26 (1H, d, *J* = 2,4 Hz, 5-H), 6,53 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, 8-H), 6,59 (1H, s,

2-H_{Ar}), 6,61 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 6-H_{Ar}), 6,63 (1H, dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 7-H), 6,84 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, 5-H_{Ar}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 152,0, 146,6, 144,1, 138,6, 137,2, 126,1, 122,4, 116,0, 115,3, 113,8, 113,3, 111,0, 55,9, 55,7, 51,5, 48,0, 35,4, 18,0. **Fórmula empírica** C₁₈H₂₁NO₃. **Peso molecular:** 299,4 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 72,2%, H. 7,1%, N. 4,7 %.

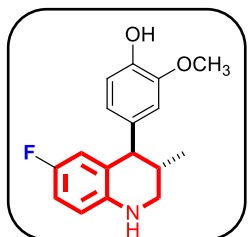
3.3.11. *trans*-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-



tetrahidroquinolina (29). A partir de 0,269 g (0,683 mmol) de *trans* *N*-bencil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 0,07 g (0,683 mmol) de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), hidrógeno molecular (exceso), en 30 mL de mezcla MeOH:DCM (3:1), a temperatura ambiente por 4

horas, se obtuvieron 0,133 g (0,438 mmol) de *N*-H-THQ; Sólido beige; **P.f.** 112-114°C; **Rto:** 64%; **IR (ATR):** 3314 3006, 2964, 1589, 1216, 1034 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, -CH₃), 2,14 (1H, m, 3-H), 3,05 (1H, dd, $J = 11,0, 9,2$ Hz, 2-H_a), 3,30 (1H, dd, $J = 11,2, 3,5$ Hz, 2-H_b), 3,58 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, 4-H), 3,81 (3H, s, -OCH₃), 4,73 (1H, s, -OH), 6,56 (2H, t, $J = 7,8, 6,1$ Hz, 5-H y 8-H), 6,62 (1H, s, N-H), 6,67 (2H, m, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 6,86 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, 5-H_{Ar}), 6,99 (1H, t, $J = 7,4$ Hz, 7-H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 146,5, 144,5, 144,0, 137,4, 130,6, 126,9, 124,3, 122,3, 117,2, 113,9 (2C), 111,1, 55,9, 51,1, 47,4, 34,9, 18,0. **Fórmula empírica** C₁₇H₁₈ClNO₂. **Peso molecular:** 303.8 g/mol. **Análisis Elemental Calculado:** C. 67,2%, H. 6,00%, Cl. 11,7, N. 4,6%.

3.3.12. *trans*-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-



tetrahidroquinolina (30). A partir de 0,13 g (0,35 mmol) de *trans*-*N*-bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 0,04 g (0,35 mmol) de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), hidrógeno molecular (exceso), en 30 mL de mezcla MeOH:DCM (3:1), a temperatura ambiente por 5

horas, se obtuvieron 0,078 g (0,27 mmol) de *N*-H-THQ; Aceite amarillo; **Rto**: 79%; **IR (ATR)**: 3322, 3025, 2964, 1600, 1218, 1026 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,90 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2,11 (1H, m, 3-H), 3,01 (1H, dd, $J = 11,2, 9,3$ Hz, 2-Ha), 3,28 (1H, dd, $J = 11,2, 3,5$ Hz, 2-Hb), 3,52 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, 4-H), 3,81 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6,37 (1H, ddd, $J = 9,9, 2,9, 0,9$ Hz, 5-H), 6,48 (1H, dd, $J = 8,7, 4,9$ Hz, 8-H), 6,57 (1H, d, $J = 1,9$ Hz 2- H_{Ar}), 6,64 (1H, dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 6- H_{Ar}), 6,70 (1H, m, 7-H), 6,85 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, 5- H_{Ar}). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 155,8 (1C, d, $J = 234,6$ Hz), 146,8, 144,3, 140,7, 136,7, 126,3 (1C, d, $J = 6,2$ Hz), 122,5, 116,7 (1C, d, $J = 22,3$ Hz), 115,0 (1C, d, $J = 7,6$ Hz), 114,1, 113,9 (1C, d, $J = 22,8$ Hz), 111,0, 56,0, 51,4, 48,0, 35,0, 18,0. **Fórmula empírica** $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$. **Peso molecular**: 287,3 g/mol. **Análisis Elemental Calculado**: C. 71,1%, H. 6,3%, F. 6,6%, N. 4,9%.

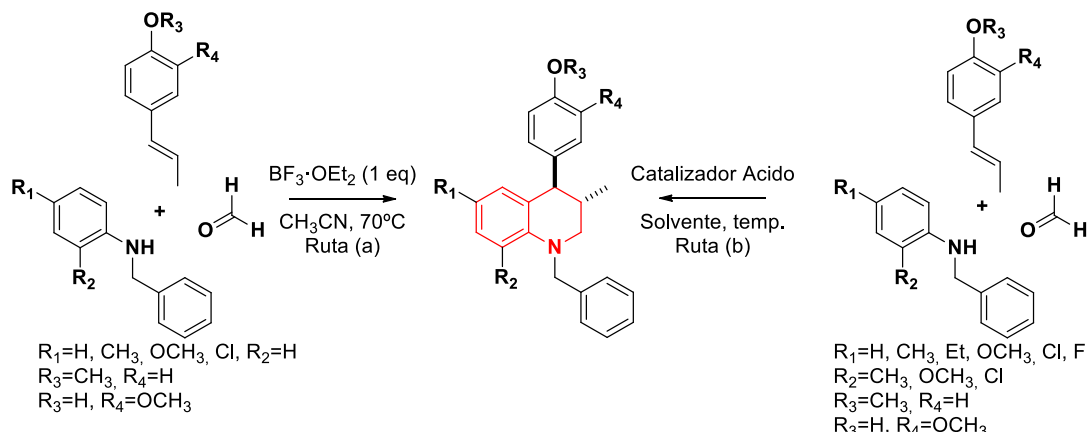
4. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La síntesis de compuestos tetrahydroquinolínicos mediante la metodología imino Diels-Alder, ha sido ampliamente desarrollada y documentada en los últimos 20 años. Sin embargo, la versión catiónica es un terreno poco explorado por muchos científicos especialistas en la química orgánica. Se ha observado en la literatura que la metodología imino Diels-Alder catiónica $[4^++2]$ se encuentra en sus primeras fases de estudio y aun así, se muestra como una herramienta sintética fundamental en la obtención de moléculas tetrahydroquinolínicas análogas a compuestos con actividad biológica, lo cual hace de la misma una importante ruta que permite la obtención de nuevos compuestos tetrahydroquinolínicos regio- y diastereoselectivos, los cuales a su vez incrementan el arsenal de compuestos heterocíclicos polisustituidos disponibles para la lucha contra las diferentes patologías que afectan a diario a toda la humanidad.

Siguiendo con los principios de la química verde “Química Sostenible”, se hace evidente que la metodología de cicloadición imino Diels-Alder catiónica (iDAcat) de tres componentes y en su forma “*one-pot*”, presenta muchas ventajas competitivas, incluida una alta economía atómica, el uso de materias primas renovables (propenilbencenos tales como *trans*-anetol e isoeugenol) y el uso de condiciones de reacción benignas con el medio ambiente, entre otras. El laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular en estudios preliminares desarrolló esta reacción, mediante el uso de ácidos de Lewis como catalizadores y usando *trans*-anetol e Isoeugenol como dienófilos.⁴¹ Dichas condiciones han permitido obtener las respectivas *N*-bencil(*H*)-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas. Sin embargo, no hay un estudio conciso de la reacción y por ende, este trabajo de síntesis está centrado en la búsqueda de nuevas y mejores condiciones sintéticas que ayuden a obtener dichas tetrahydroquinolinas a través de una metodología de síntesis fácil y eficiente, incluyendo el estudio del efecto de diferentes catalizadores y disolventes sobre

aspectos como rendimientos de reacción, temperatura y tiempos de reacción (esquema 14).

Esquema 14. Condiciones para la reacción iDAcat y para la obtención de las *N*-bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas.



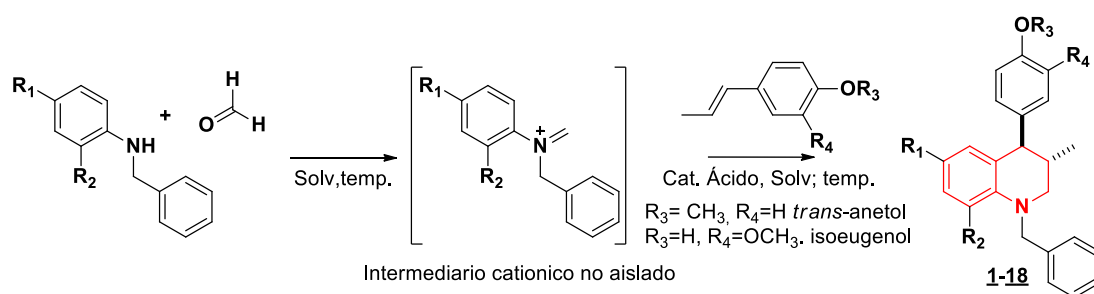
4.1. Obtención de las *N*-bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas vía reacción de cicloadición imino Diels-Alder catiónica [$4^+ + 2$]

Teniendo como punto de partida, los estudios preliminares realizados en el laboratorio, para llevar a cabo esta investigación se tomaron como precursores sintéticos diversas *N*-bencilanilinas polisustituidas (las cuales fueron preformadas vía una reacción de aminoreducción a partir de benzaldehído y aminas *orto*- y *para*-sustituidas), formalina (formaldehído 37% en metanol) y propenilbencenos (*trans*-anetol e isoeugenol). La reacción de cicloadición involucra la formación de un intermediario catiónico 2-azadieno, el cual reacciona en un proceso “*one-pot*” con el respectivo dienófilo propenilbencénico, permitiendo así la formación del anillo tetrahidroquinolínico (esquema 15).

De hecho, al igual que la reacción imino Diels-Alder, la reacción imino Diels-Alder catiónica también se puede clasificar como una reacción de cicloadición de demanda inversa de electrones, en donde la presencia de un dieno con escasa densidad electrónica reacciona con un dienófilo rico en electrones (dichas

características son encontradas en los precursores anteriormente descritos), donde las *N*-bencilanilinas sustituidas al reaccionar con el formaldehído generan *in situ* el ya mencionado intermediario 2-azabutadieno catiónico pobre en densidad electrónica, el cual a su vez puede verse afectado por la presencia o ausencia de grupos sustituyentes electrodonadores o electroattractores en los anillos aromáticos.

Esquema 15. Generación de las *N*-bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **1-18** vía posible intermediario 2-azabutadieno catiónico.

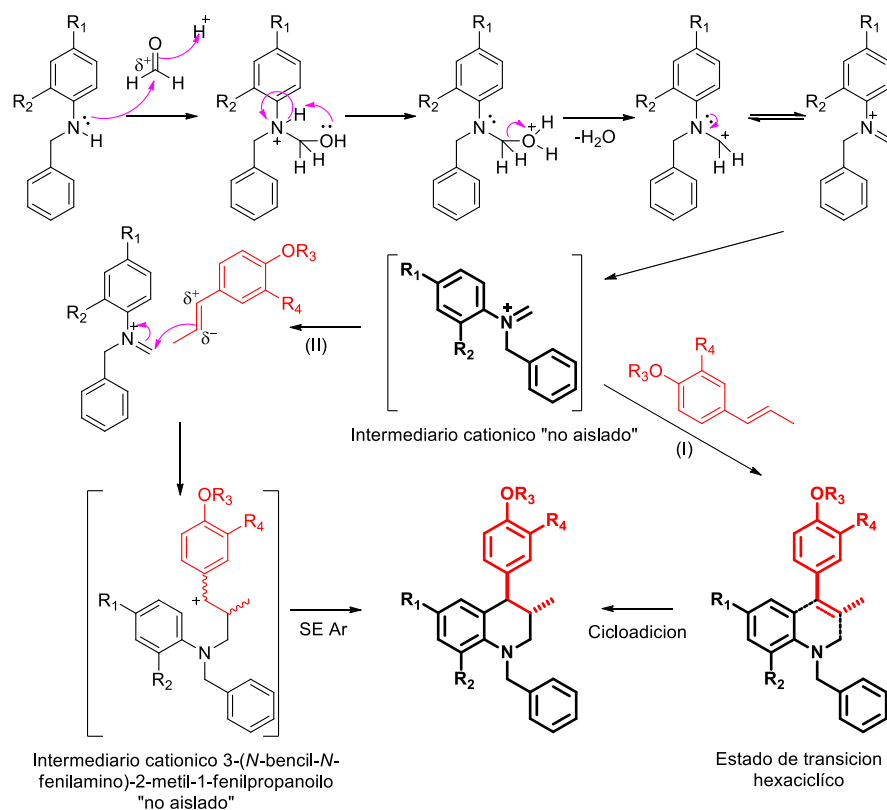


Uno de los aspectos fundamentales para la comprensión de la reacción imino Diels-Alder catiónica es la influencia de un catalizador ácido, el cual debería marchar hacia la generación, y a su vez interaccionar con el intermediario 2-azabutadienico catiónico. Tal como se esperaba, el uso de catalizadores de carácter ácido presentan un papel importante en el transcurso de la reacción, contrarrestando incluso otros factores, incluidos los efectos de los sustituyentes atrectores de electrones en el 2-azadieno. El uso de propenilbencenos (*trans*-anetol e Isoeugenol) se justifica una vez que estos se puedan comportar como dienófilos ricos en densidad electrónica, lo cual es garantía de que se pueda llevar a cabo una reacción de cicloadición. Dichos compuestos están presentes como componentes mayoritarios en los aceites esenciales de plantas aromáticas y medicinales. La razón por la cual, estos propenilbencenos pueden actuar como buenos dienófilos en la reacción iDAt está en sus estructuras, gracias a la presencia de conjugación electrónica en la cadena carbonada y a la acción electrodonadora de los grupos hidroxilo y metoxilo presentes en el sistema

aromático, garantizando una elevada densidad electrónica en el fragmento insaturado.

Actualmente el mecanismo por el cual transcurre la reacción imino Diels-Alder está en constante discusión, y por ende, en el caso de su versión catiónica $[4^++2]$ tampoco está claro aún. Tal como se puede observar en la literatura, la mayoría de investigaciones presentan dos posibles vías o mecanismos. Un mecanismo por pasos con la generación de un segundo intermediario catiónico y posterior ciclación intramolecular o un mecanismo concertado con la generación *in situ* del intermediario 2-azabutadieno catiónico y su posterior ciclocondensación. De acuerdo a los resultados de regio- y diastereoselectividad obtenidos para las *N*-bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, en este trabajo se propone que el mecanismo de esta reacción involucra la generación *in situ* del intermediario 2-azabutadieno catiónico y su posterior reacción de cicloadición mediante un mecanismo concertado, vía un estado de transición cíclico (I) (esquema 16). Aunque no se puede descartar de tajo la vía en la cual el intermediario 2-azabutadieno catiónico por acción del propenilbenceno, genere un nuevo intermediario catiónico 3-(*N*-bencil-*N*-fenilamino)-2-metil-1-fenilpropanoilo y su posterior sustitución electrofílica aromática (II).

Esquema 16. Posibles mecanismos de reacción hacia la síntesis de las *N*-bencil-tetrahidroquinolinas vía imino Diels-Alder catiónica mediada por ácidos.

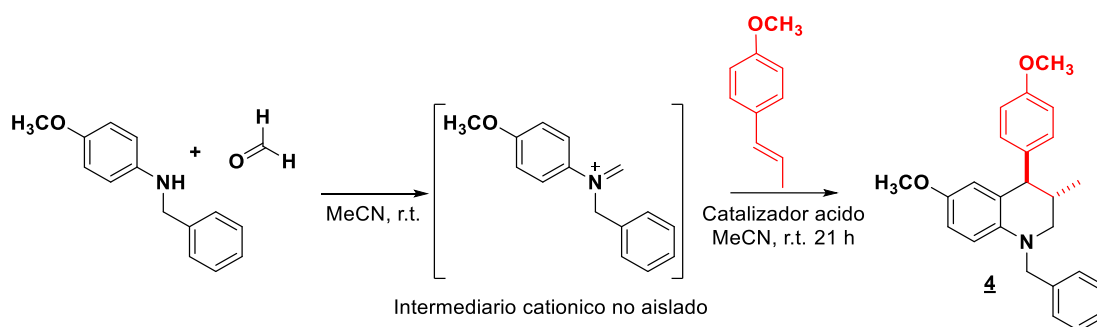


4.1.1. Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de las *N*-bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas. Influencia del catalizador y del medio de reacción

Teniendo en mente que la reacción iDAcat es considerada una reacción de cicloadición de demanda inversa de electrones fuertemente influenciada por catalizadores ácidos, en este trabajo se planteó el estudio del efecto del catalizador ácido sobre la dicha transformación. Para llevar a cabo dicho objetivo fueron seleccionados varios catalizadores entre los que se encontraban ácidos de Lewis y ácidos de Brønsted. Inicialmente para acceder al sistema tetrahidroquinolínico mediante la metodología iDAcat de tres componentes, se llevó a cabo la reacción entre *N*-bencil-4-metoxilanilina, formaldehido y *trans*-

anetol comercial a temperatura ambiente en ausencia de catalizador, usando como disolvente acetonitrilo (CH₃CN), esperando obtener la *N*-bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4** (esquema 17), Sin embargo, luego de 21 horas de agitación no se observó en ninguno de los controles de reacción por cromatografía de capa delgada (CCD) la formación de algún producto.

Esquema 17. Síntesis de la *N*-bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4** vía reacción imino Diels-Alder Catiónica.



El mismo experimento se realizó usando tres diferentes ácidos de Lewis y tres diferentes ácidos de Brønsted por separado, los resultados fueron reportados en la tabla 1. Se observó que los ácidos de Brønsted usados (HCl 2N, TFA, *p*-TsOH) presentaron mejores resultados en cuanto a rendimiento, temperatura y tiempos de reacción en comparación con los ácidos de Lewis para la misma reacción en iguales condiciones (ver procedimiento de reacción inciso 3.2).

Tabla 1. Efecto del catalizador en la síntesis de la *N*-bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4** a 25°C y CH₃CN como disolvente.

Catalizador	Cantidad	% Rend ^a
Sin catalizador	N.A.	N.R
InCl ₃	10% mol	62
BiCl ₃	10% mol	39
BF ₃ ·OEt ₂	10% mol	41
BF ₃ ·OEt ₂	1 equiv	39
BF ₃ ·OEt ₂	1 equiv	67 ^b
<i>p</i> -TsOH	1 equiv	92
HCl 2N	1 equiv	93
TFA	1 equiv	57

^a Rendimiento calculado luego de CC. ^b Experimento realizado a 70 °C ⁴¹

De acuerdo con los datos mostrados en la tabla 1 sobre el estudio del efecto catalítico en la síntesis de la *N*-bencil-6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4** (esquema 17) se pueden hacer las siguientes observaciones: (a) entre los ácidos de Lewis empleados, el uso de dieterato trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) que había sido el catalizador empleado en reportes previos⁴¹, permite acceder al compuesto tetrahydroquinolínico de interés a temperatura ambiente con una considerable reducción del rendimiento de reacción (41%). Dicho rendimiento no varía de manera significativa (39%) cuando el catalizador es empleado en una menor relación estequiométrica (10% mol), por ello, los demás ácidos de Lewis fueron evaluados a una relación estequiométrica del 10 % mol. En el caso del tricloruro de bismuto (III) (BiCl_3) el cual ha sido ampliamente reportado para mediar la reacción iDA, permitió acceder a la respectiva tetrahydroquinolina **4** con un rendimiento aceptable del 39 %, el cual fue equivalente al rendimiento de reacción encontrado al usar $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Este rendimiento podría estar asociado a la formación de emulsiones durante el proceso de extracción líquido-líquido. Dentro de los ácidos de Lewis usados para este estudio catalítico, el tricloruro de indio (III) fue el que permitió acceder al compuesto de interés con un rendimiento bueno (62%), en comparación con el BiCl_3 , el InCl_3 no presenta problemas de emulsión durante el proceso de extracción de la tetrahydroquinolina y produce perfiles cromatograficos más limpios.

Por otro lado, dentro del estudio catalítico para la obtención de la tetrahydroquinolina **4** mediado por Ácidos de Brønsted (b), los cuales, a diferencia de los ácidos de Lewis, fueron empleados en cantidades equivalentes, encontrando que: para el ácido trifluoro acético (TFA), un catalizador empleado en diferentes reacciones de ciclocondensación, mostró un buen rendimiento de reacción (57%). Por su parte, el ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH) permitió obtener un excelente rendimiento de reacción (92%) en la síntesis de la tetrahydroquinolina **4**. Tanto el *p*-TsOH, TFA y BiCl_3 , al usarse como catalizadores para las metodologías iDA e iDAcat, muestran una diferencia considerable a favor

de la variante catiónica en los rendimientos de reacción.³¹ Por último, se evaluó la reacción empleando como catalizador una solución acuosa de ácido clorhídrico (2N) permitiendo acceder a la respectiva tetrahydroquinolina **4** con un excelente rendimiento de reacción (93%). Tanto el ácido *p*-TsOH y el HCl 2N generaron excelentes rendimientos en comparación con los demás catalizadores ácidos estudiados (tabla 1). Sin embargo, el ácido *p*-TsOH, por ser un compuesto principalmente sintético es poco amigable con el medio ambiente, tiene un alto costo comercial y es de difícil accesibilidad en comparación con los ácidos minerales, características que no lo hacen un buen candidato comparado con el HCl.

Como se puede observar, para acceder a la respectiva tetrahydroquinolina **4** vía una reacción iDAcat, los ácidos de Brønsted fueron mejores catalizadores que los ácidos de Lewis, a pesar de que son empleados en cantidades equimolares estos son mucho más económicos y asequibles que los propios ácidos de Lewis. Los mejores catalizadores para las condiciones evaluadas fueron el ácido *p*-toluenosulfónico y el ácido clorhídrico (2N), con rendimientos similares, sin embargo, una vez fue seleccionado la solución de ácido clorhídrico (2N) como catalizador ácido en la reacción iDAcat, se prosiguió a establecer el tipo de disolvente óptimo para llevar a cabo dicha reacción. Para ello de acuerdo a su naturaleza y polaridad fueron seleccionados distintos tipos de disolventes (tabla 2).

Usando el acetonitrilo (CH₃CN) como disolvente en el estudio de actividad catalítica para el sistema de reacción descrito en el esquema 14, y observando un buen rendimiento del mismo en dichas condiciones, se prosiguió a trabajar con disolventes de características semejantes al mismo.

Tabla 2. Estudio del efecto del disolvente en la reacción iDAcat empleando como catalizador HCl (2N) a temperatura ambiente.

Solvente^a	% Rend^b
Tolueno	<5
CH ₃ OH	60
H ₂ O	51
CH₃CN	93
1,4-dioxano	53
THF	18

^a Todos los disolventes fueron usados sin ningún proceso de secado adicional, el CH₃CN usado fue grado HPLC. ^b Rendimiento calculado posterior CC.

El estudio del efecto del solvente sobre la reacción iDAcat mostró una clara diferencia entre disolventes polares y disolventes no polares, los resultados están debidamente resumidos en la tabla 2. Cuando se empleó como disolvente tolueno, se observó un pobre rendimiento de reacción (menor al 5%), una de las posibles explicaciones es la poca solubilidad de algunos de los precursores y en especial la evidente doble fase observada al adicionar el formaldehído y la solución acuosa de HCl (2N) en dicho disolvente. Sin embargo, es claro que, para que la reacción tome lugar se debe dar la generación del intermediario 2-azabutadieno catiónico y un disolvente de naturaleza apolar no contribuye a la estabilización del mismo, como consecuencia la poca solubilidad del formaldehído y la solución acuosa de HCl (2N) hacen que no se lleve a cabo la reacción ciclocondensación.

Descartado el uso de disolventes apolares, se prosigió a evaluar el comportamiento de la reacción mediante el uso de disolventes polares con características próticas y aprólicas. Cuando la reacción se llevó a cabo sobre metanol y agua como disolventes, para cada ensayo por separado, se obtuvieron buenos rendimientos de reacción del 60 y 51%, respectivamente; el uso de metanol, a pesar de solubilizar los precursores de forma adecuada, y seguramente estabilizar vía puentes de hidrógeno la especie catiónica intermediaria, no superó el rendimiento obtenido al trabajar con CH₃CN, un disolvente polar aprótico ampliamente reportado en la reacciones de imino Diels-Alder. Vale la pena

mencionar que el agua resultó ser un interesante disolvente para llevar a cabo la reacción de iDAcat, generando la respectiva tetrahydroquinolina **4** a pesar de que la amina precursora y el *trans*-anetol no fueron completamente solubles.

Por último, se evaluó el efecto que tendrían sobre la reacción iDAcat el tetrahydrofurano (THF) y el 1,4-dioxano, disolventes polares apróticos comúnmente usados en química orgánica en la síntesis de diferentes compuestos heterocíclicos. Los precursores empleados presentaban buena solubilidad en 1,4-dioxano y THF, y a pesar que dichos disolventes son de la misma naturaleza que el acetonitrilo, los rendimientos de reacción obtenidos en ambos casos no superan el 93% observado con el CH₃CN. Por lo tanto dicho disolvente fue el que finalmente demostró ser el adecuado para la obtención de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4**.

4.1.2. Síntesis “one pot” de las *N*-bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas **1-18 vía reacción imino Diels-Alder catiónica de tres componentes, mediada por HCl**

Una vez establecidas las nuevas condiciones para llevar a cabo la reacción imino Diels-Alder catiónica [4⁺+2] se prosigió a realizar la síntesis de las distintas *N*-bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas **1-18**, a partir de *N*-bencilanilinas previamente sintetizadas, formalina (formaldehído al 37% en metanol), y *trans*-anetol e isoeugenol comercial (tabla 3). Esta reacción fue catalizada por HCl (2N) en CH₃CN como disolvente, a temperatura ambiente y atmósfera abierta. Completada la reacción (16-21 horas) se obtuvieron las respectivas tetrahydroquinolinas como compuestos sólidos y estables, con buenos rendimientos (esquema 18, tabla 3).

Esquema 18. Obtención de las diversas *N*-bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas vida reacción iDAcat.

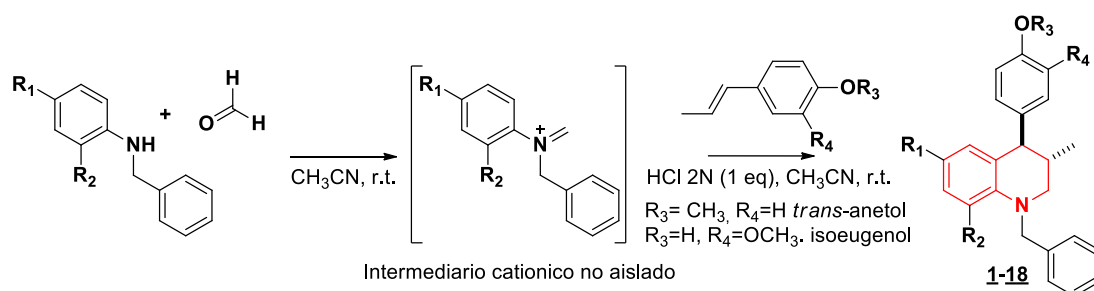


Tabla 3. Diversas *N*-bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **1-18** sintetizadas, empleando propenilbencenos (*trans*-anetol e isoeugenol) como dienófilos.

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.M [g/mol]	Rend. % ^a	Color.	P.F. [°C] ^b
1	H	H	CH ₃	H	343.5	31	Blanco	102-104
2	CH ₃	H	CH ₃	H	357.5	63	Blanco	91-92
3	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃	H	371.5	75	Rojo	55-56
4	OCH ₃	H	CH ₃	H	373.5	93	Blanco	119-120
5	Cl	H	CH ₃	H	377.9	89	Blanco	90-92
6	F	H	CH ₃	H	361.5	70	Blanco	94-95
7	H	OCH ₃	CH ₃	H	373.5	12	Blanco	115-116
8	H	CH ₃	CH ₃	H	357.5	<5 ^c	Verdoso	103-105
9	H	Cl	CH ₃	H	377.5	<5 ^c	Ac. Verdoso	N.A.
10	H	H	H	OCH ₃	359.5	44	Blanco	167-169
11	CH ₃	H	H	OCH ₃	373.5	76	Blanco	127-129
12	CH ₃ CH ₂	H	H	OCH ₃	387.5	92	Rojo	57-59
13	OCH ₃	H	H	OCH ₃	389.5	83	Beige	114-115
14	Cl	H	H	OCH ₃	393.9	93	Blanco	136-138
15	F	H	H	OCH ₃	377.5	58 ^d	Beige	91-92
16	H	OCH ₃	H	OCH ₃	389.5	45	Blanco	119-120
17	H	CH ₃	H	OCH ₃	373.5	<5 ^c	Ac. Blanco	N.A.
18	H	Cl	H	OCH ₃	393.9	<5 ^c	Ac. Blanco	N.A.

^a Rendimientos luego de purificación por CC. ^b Sin corregir. ^c El crudo de reacción evidenció múltiples productos observados por CCD. ^d Rendimiento por recristalización.

Una vez purificados los crudos de reacción y obtenidas las tetrahidroquinolinas **1-18** se puede observar que la presencia de los grupos sustituyentes CH₃CH₂,

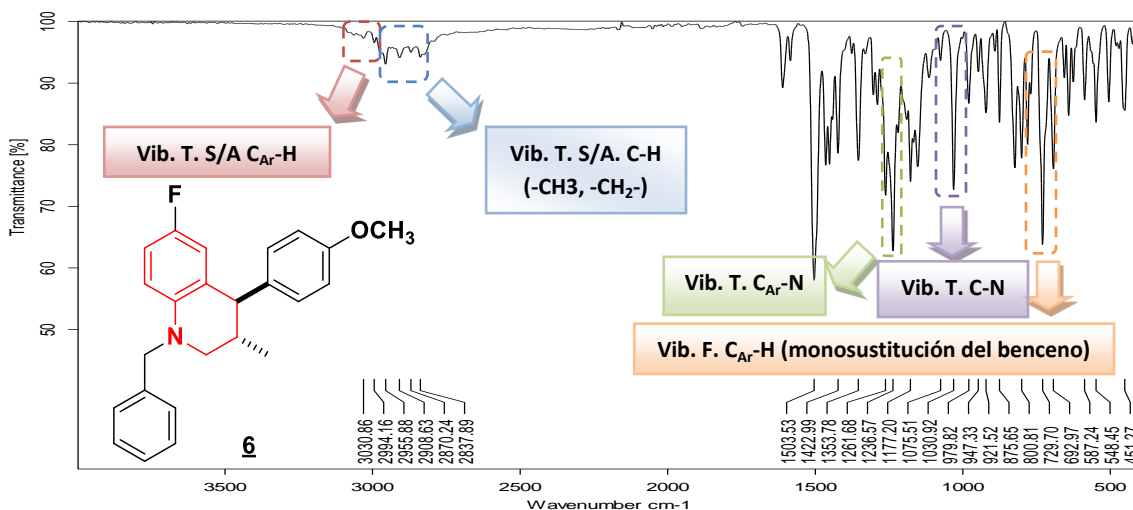
OCH₃, Cl, en la posición *para* de la *N*-bencilanilina precursora, permiten obtener los mejores rendimientos de reacción usando *trans*-anetol como dienófilo, (compuestos **3**, 75%; **4**, 93%; y **5**, 89%), mientras que al emplear como dienófilo el isoeugenol, se observó que dichos sustituyentes permiten obtener los productos con excelentes rendimientos de reacción (compuestos **12**, 92%; **13**, 83% y **14**, 93%). Al comparar entre los sustituyentes alifáticos en la posición *para* de la amina precursora, se observa que al cambiar el grupo de CH₃ (**2**, 63%, **11**, 76%) a CH₃CH₂ (**3**, 75%, **12**, 92%), hay un incremento importante en el rendimiento de reacción indicando que al aumentar el efecto electrodonador del sustituyente, la estabilidad del intermediario 2-azabutadieno catiónico es mayor, de igual manera, cuando el sustituyente se cambia de cloro (**5**, 89%, **14**, 93%) a fluor (**6**, 70%, **15**, 58%), se observa un decrecimiento del rendimiento; el flúor y el cloro a pesar de ser grupos donadores de electrones por efecto de resonancia, son sustituyentes electroaceptores sigma, el flúor presenta mayor electronegatividad que el cloro, por ello, al cambiar al sustituyente halógeno con mayor electronegatividad, la estabilidad del intermediario 2-azabutadieno catiónico se ve afectada y con ella se ve afectada la cicloadición. Por último al realizar la cicloadición con los sustituyentes CH₃, OCH₃ y Cl en la posición *orto* de la amina precursora, la reacción para las aminas *orto*-CH₃ (**8**, **17**) y *orto*-Cl (**9**, **18**) genera múltiples productos de igual intensidad evidenciados por cromatografía en capa delgada, al realizar la cicloadición con la amina *orto*-OCH₃ sustituida, la reacción genera un único producto, pero con bajo rendimiento **7** (12%), **16** (45%). Para cada uno de los compuestos obtenidos previa purificación por cromatografía en columna, se les realizó caracterización estructural mediante las técnicas espectroscópicas y espectrométricas, incluidos experimentos de IR, EM-ESI-IT, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, COSY, HSQC.

El análisis por espectroscopia IR para los distintos derivados **1-7**, **10-16** permitió inicialmente confirmar las características estructurales y la presencia de los grupos funcionales característicos de las diversas tetrahydroquinolinas mediante las

respectivas señales en el espectro. Dentro de las bandas observadas se encontraron aquellas correspondientes a las vibraciones de tensión para el enlace $C_{Ar}-N$ (1261 cm^{-1} y 1231 cm^{-1}) y $C_{Al}-N$ (1040 cm^{-1} y 1016 cm^{-1}), las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión para el enlace $C_{Ar}-H$ (3060 cm^{-1} y 3022 cm^{-1}) y $C_{Al}-H$ (2964 cm^{-1} y 2937 cm^{-1}) para los grupos $-CH_3$ y $-CH_2-$, de igual forma las bandas de absorción asociadas a la monosustitución del grupo bencílico encontradas en 749 cm^{-1} y 701 cm^{-1} lo cual permite establecer como una primera aproximación que la cicloadición se llevó a cabo, mediante las nuevas condiciones de reacción utilizadas. Por otro lado, además de las bandas típicas de los compuestos obtenidos **10-16** (compuestos 1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos que contienen el fragmento correspondiente al Isoeugenol) se observaron las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión del enlace O-H entre 3550 cm^{-1} y 3275 cm^{-1} . Todas las señales características de las tetrahydroquinolinas sintetizadas que fueron observadas en los espectros IR se resumen en la tabla 4.

Como ejemplo se muestra el espectro de la *N*-bencil-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **6** (figura 11). Se observan las señales características para la vibración de tensión del enlace C-N ($C_{Ar}-N$ 1236 cm^{-1} y C-N 1030 cm^{-1}) del núcleo tetrahydroquinolínico, la vibración de tensión del enlace C-H para los carbonos aromáticos (3024 cm^{-1}) y alifáticos (2955 cm^{-1}), y la vibración de flexión característica para los bencenos monosustituidos (729 cm^{-1}).

Figura 11. Espectro infrarrojo para la *N*-bencil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **6**.



De igual forma, en el espectro de la *N*-bencil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **13** (figura 12) se observan las señales características para la vibración de tensión del enlace C-N ($C_{Ar}-N$ 1234 cm^{-1} y $C_{Al}-N$ 1021 cm^{-1}) del núcleo tetrahydroquinolínico, la vibración de tensión del enlace C-H para los carbonos aromáticos (3023 cm^{-1}) y alifáticos (2945 cm^{-1}), la vibración de flexión característica para los bencenos monosustituidos (728 cm^{-1}) y la banda característica para grupos hidroxilos presentes en anillos aromáticos en 3542 cm^{-1} .

Figura 12. Espectro infrarrojo para la *N*-bencil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **13**.

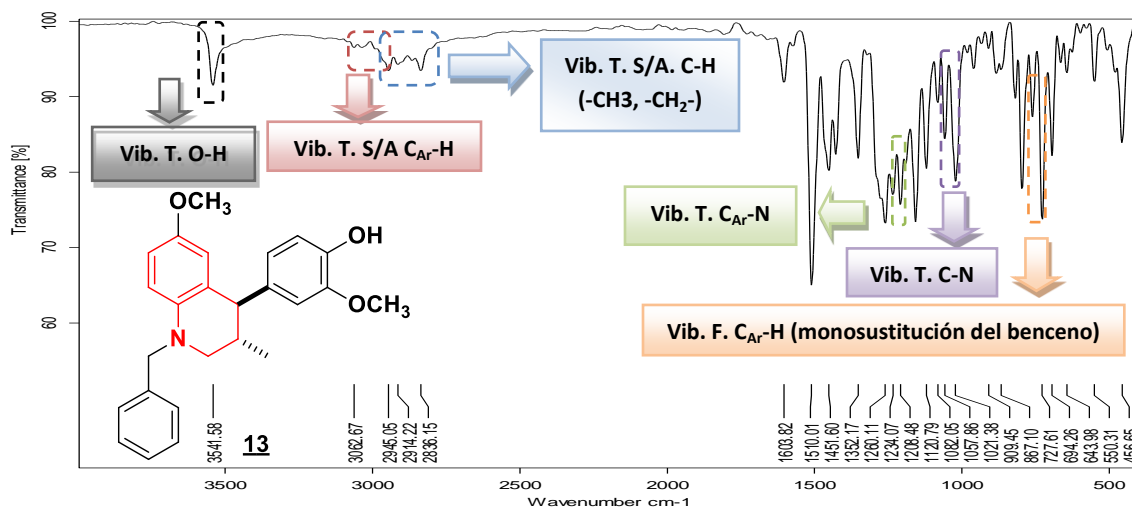


Tabla 4. Señales observadas en los espectros IR para las THQ's **1-7**, y **10-16**.

Comp.	<i>Bandas de absorción (cm⁻¹)</i>					
	Vib. T. C _{Ar} -H	Vib. T. C-H	Vib. T. C _{Ar} -N	Vib.T. C-N	Vib. F. C-H.	Vib. T. O-H
1	3026	2953	1243	1034	732	-
2	3027	2937	1237	1034	728	-
3	3028	2958	1243	1034	732	-
4	3032	2952	1238	1039	701	-
5	3031	2955	1245	1035	731	-
6	3024	2955	1236	1030	729	-
7	3024	2958	1238	1026	749	-
10	3022	2964	1261	1029	725	3413
11	3024	2947	1258	1020	734	3541
12	3025	2959	1231	1034	732	3520
13	3023	2945	1234	1021	728	3542
14	3029	2947	1232	1016	730	3536
15	3029	2947	1259	1020	734	3550
16	3060	2952	1244	1040	744	3275

Siguiendo con la caracterización de los derivados *N*-bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos **1-7** y **10-16**, para determinar las masas nominales de los compuestos sintetizados, se empleó la técnica de espectrometría de masas con ionización por electronebulización y trampa iónica (EM-ESI-IT) en modo positivo. Los espectros de masas obtenidos evidencian la formación de los productos al registrar las señales correspondientes a los aductos moleculares entre el ion molecular de cada compuesto tetrahydroquinolínico sintetizado y los iones H⁺, Na⁺ y K⁺, cuyas relaciones *masa/carga* (*m/z*) corresponden al peso molecular de sus fórmulas condensadas más la masa atómica de cada uno de los iones asociados, En la tabla 5, se encuentran reportadas las masas de los correspondientes aductos moleculares obtenidos por EM-ESI-IT para los compuestos **10-16**.

Tabla 5. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares para las tetrahydroquinolinas **2-7** y **11-13**, **15** y **16**.

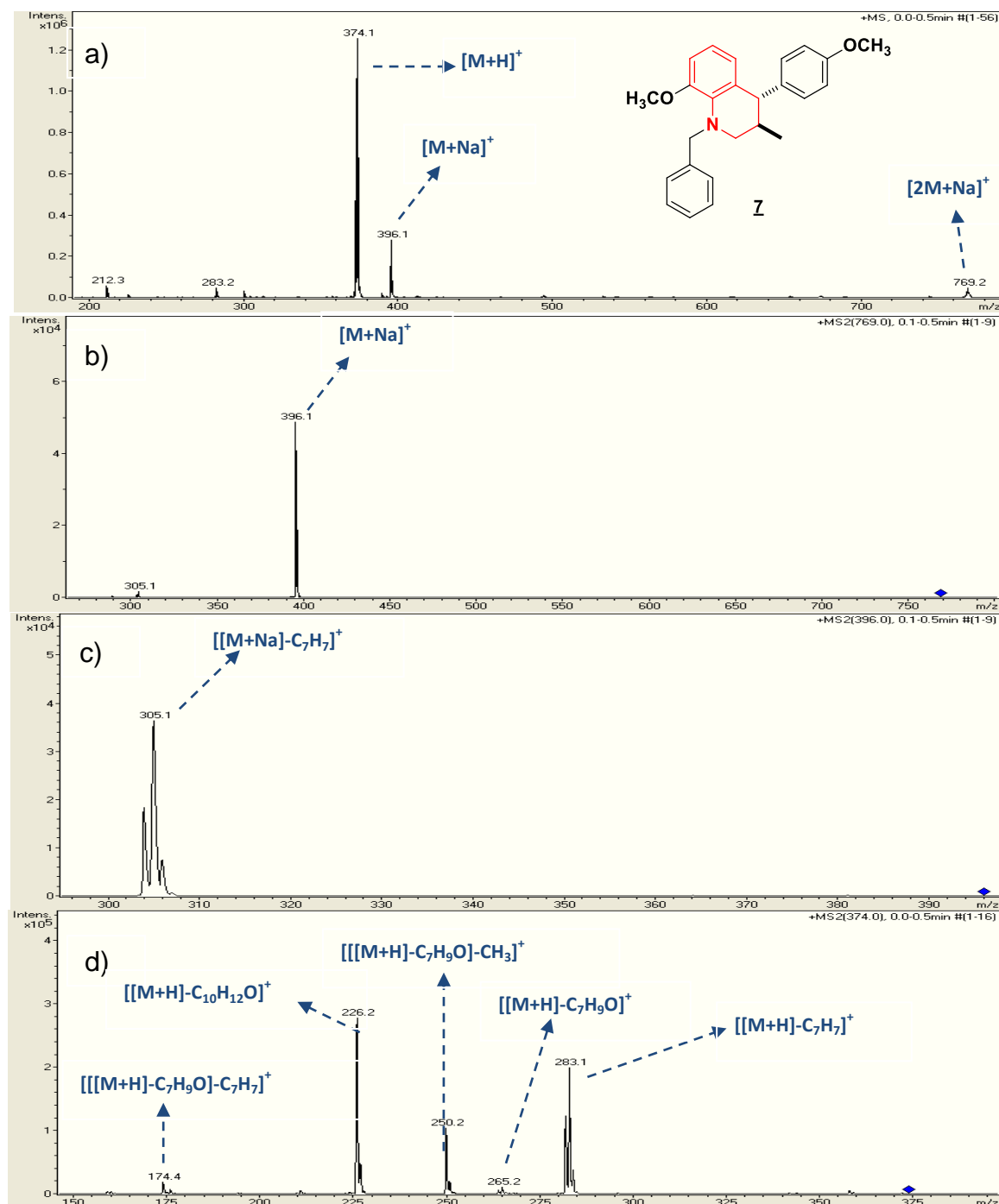
Comp.	Relación masa / carga (m/z)			
	$[M+H]^+$	$[M+Na]^+$	$[M+K]^+$	$[2M+Na]^+$
2	358	380	N.D. ^a	N.D.
3	372	394	410	N.D.
4	374	396	412	769
5	379	400	N.D.	N.D.
6	362	384	400	N.D.
7	374	396	N.D.	769
11	N.D.	396	N.D.	N.D.
12	388	410	N.D.	796
13	N.D.	412	N.D.	801
15	378	400	N.D.	776
16	390	412	N.D.	801

^aN.D: No detectado.

Como ejemplo para el análisis por espectrometría de masas, se seleccionó la *N*-bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7**. Se observa en el espectro de masas (*full scan*) (figura 13a) la generación de la señal con relación m/z de 374 umas, correspondiente a la masa nominal del ion molecular para la tetrahydroquinolina **7** más la masa de un protón $[M+H]^+$. De igual manera, se observan dos señales con relación m/z de 396 y 769 umas correspondientes a la masa del aducto generado por el ion molecular más el catión sodio $[M+Na]^+$ y a la masa del aducto generado entre dos iones moleculares y un catión de sodio $[2M+Na]^+$, respectivamente. A pesar que la técnica de ionización por electronebulización es considerada un método de ionización suave, se generaron algunas fragmentaciones en la molécula evaluada y las señales se pueden observar en el *full scan*. Se observó que al fragmentar la señal de relación m/z 769 (figura 13b) correspondiente al aducto $[2M+Na]^+$, genera una pérdida de 373 uma, obteniéndose la señal correspondiente al aducto $[M+Na]^+$ con una relación m/z de 396 uma, de igual forma al fragmentar dicha señal (figura 13c), se genera la formación del ion $[[M+Na]-C_7H_7]^+$: 305 uma, la cual equivale a una pérdida lógica de 91 unidades de masa atómica correspondientes al fragmento bencilo. Al

realizar la fragmentación de la señal correspondiente al aducto $[M+H]^+$ (figura 13d) se obtienen los fragmentos correspondientes: (a) a la pérdida lógica de 91 uma generando el aducto $[[M+H]-C_7H_7]^+$ con una relación m/z de 283 uma, (b) un fragmento con relación m/z de 226 uma correspondiente a la pérdida de 148 uma generando el aducto molecular $[[M+H]-C_{10}H_{12}O]^+$ y (c) un fragmento con relación m/z de 265 uma correspondiente a la pérdida de 109 uma generando el aducto $[[M+H]-C_7H_9O]^+$, el cual se fragmenta de nuevo perdiendo 15 uma y 91 uma, generando los aductos moleculares $[[[M+H]-C_7H_9O]-CH_3]^+$ y $[[[M+H]-C_7H_9O]-C_7H_7]^+$ con relaciones m/z de 250 y 174 umas, respectivamente.

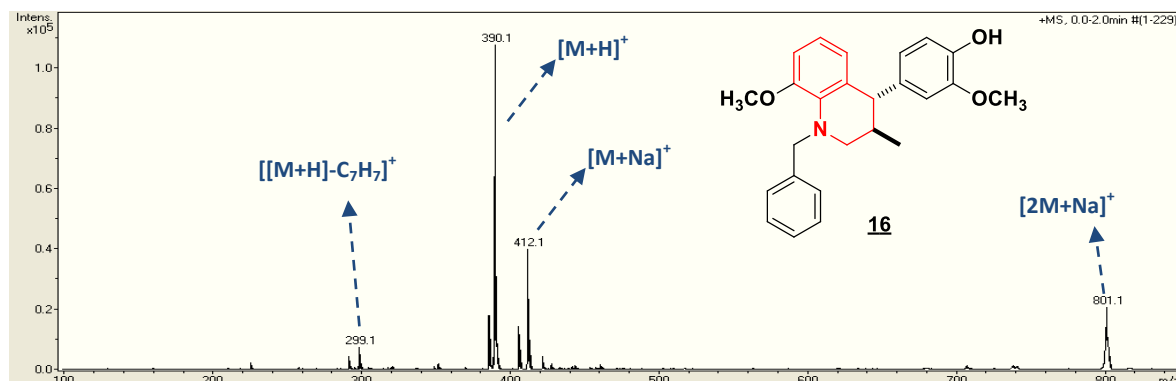
Figura 13. Espectro de EM-ESI-IT y fragmentaciones de algunas señales para la tetrahydroquinolina **Z**.



a) Full scan en modo positivo. b) Fragmentación del pico 769 m/z . c) Fragmentación del pico 396 m/z . d) Fragmentación del pico 374 m/z .

Para los compuestos cuyo fragmento arílico proviene del isoeugenol, se tomó como ejemplo el compuesto **16** el cual muestra en su espectro de masas (figura 14) una señal con relación m/z de 390 umas, la cual corresponde a la masa molecular promedio del aducto molecular generado entre el compuesto **16** más un protón $[M+H]^+$. De igual forma, se pueden percibir señales con relaciones m/z en 412 y 801 umas, correspondientes a la masa de los aductos moleculares generados por el ión molecular más el catión sodio $[M+Na]^+$ y a la masa del aducto generado entre dos iones moleculares y un solo catión de sodio $[2M+Na]^+$. Por último, se puede apreciar una señal en 299 umas, correspondiente al aducto molecular generado entre **16** y un protón, pero con la pérdida logia de 91 uma, generando un nuevo aducto de forma $[[M+H]-C_7H_7]^+$.

Figura 14. Espectro de EM-ESI-IT para la tetrahydroquinolina **16**, full scan en modo positivo.



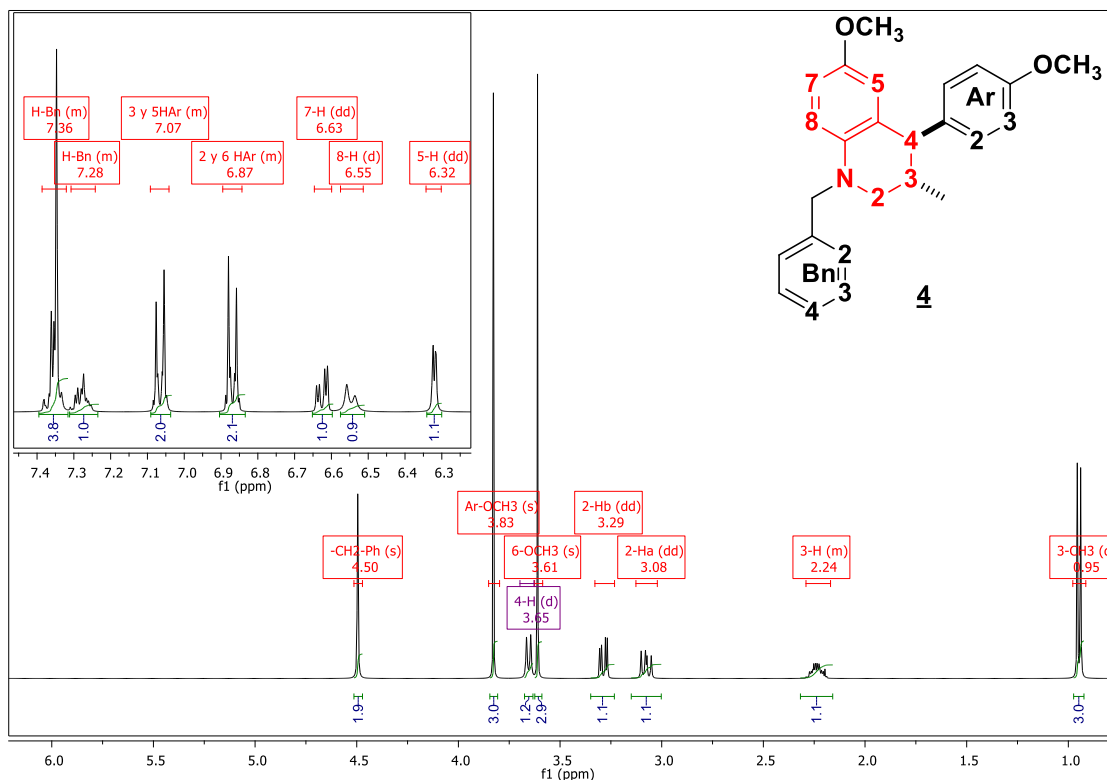
Finalmente las estructuras de las *N*-bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **1-7**, y **10-16** fueron corroboradas con el análisis riguroso de los espectros de resonancia magnética nuclear mediante el uso de experimentos unidimensionales (1H -RMN, ^{13}C -RMN y DEPT 135) y por experimentos bidimensionales de correlación homonuclear 1H - 1H COSY y de correlación heteronuclear 1H - ^{13}C HSQC.

El análisis por resonancia magnética nuclear permitió adjudicar de forma acertada la totalidad de la señales con los protones encontrados acorde a la estructura

molecular. Como ejemplo para el estudio estructural se seleccionó el compuesto **4**. Para facilitar el estudio de los espectros obtenidos por ^1H -RMN se agruparon las señales en dos grupos, señales de protones aromáticos las cuales corresponden al campo bajo del espectro (entre 7.50 ppm y 6.00 ppm) y las señales correspondientes a los protones alifáticos encontrados a campos altos del espectro (5.60 ppm y 0.5 ppm).

En el espectro de protones de la *N*-bencil-6-metoxi-4-(-4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4** (figura 15) se observó en la región alifática (campos altos) la presencia de un doblete con un desplazamiento químico de 0.95 ppm, seguido de un multiplete a 2.24 ppm, señales correspondientes a los protones del grupo metilo y del protón unidos al carbono C-3 del anillo tetrahidroquinolínico. Además se observan dos doblete de dobletes entre 3.08 y 3.29 ppm, los cuales por presentar características diastereotópicas corresponden a los 2 protones metilénicos 2-Ha y 2-Hb, respectivamente. Un doblete a 3.65 ppm que corresponde al protón unido al carbono C-4. A cada una de las señales descritas anteriormente se muestran sus respectivas correlaciones en el espectro ^1H - ^1H -COSY (figura 16). Lo anterior es una evidencia inequívoca de que la reacción de imino Diels-Alder catiónica $[4^++2]$ fue llevada a cabo, permitiendo la construcción del anillo tetrahidroquinolínico.

Figura 15. Espectro de ^1H -RMN para la *N*-bencil-6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4**.



Dentro de las otras señales presentes en el espectro de protones de la tetrahydroquinolina **4**, se observa la presencia de 2 singletes en 3.61 y 3.83 ppm que evidencian la presencia de los grupos metoxi (OCH_3) presentes, uno en el anillo tetrahydroquinolínico y otro en el fragmento arílico proveniente del *trans*-anetol, respectivamente. Por otro lado, la presencia de un singlete en 4.50 ppm corresponde a la señal de los protones metilénicos del fragmento bencílico. Al comparar la señal de los protones metilénicos del fragmento bencílico para las tetrahydroquinolinas **4** y **7** se puede observar que la presencia de grupos sustituyentes voluminosos en el carbono C-8 del anillo afectan el ambiente químico de los protones metilénicos del fragmento bencílico, por tanto para el compuesto **7** dichos protones no son magnéticamente equivalentes y generan señales distintas para cada uno de ellos (figura 17).

Figura 16. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H -COSY, para la *N*-bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4**.

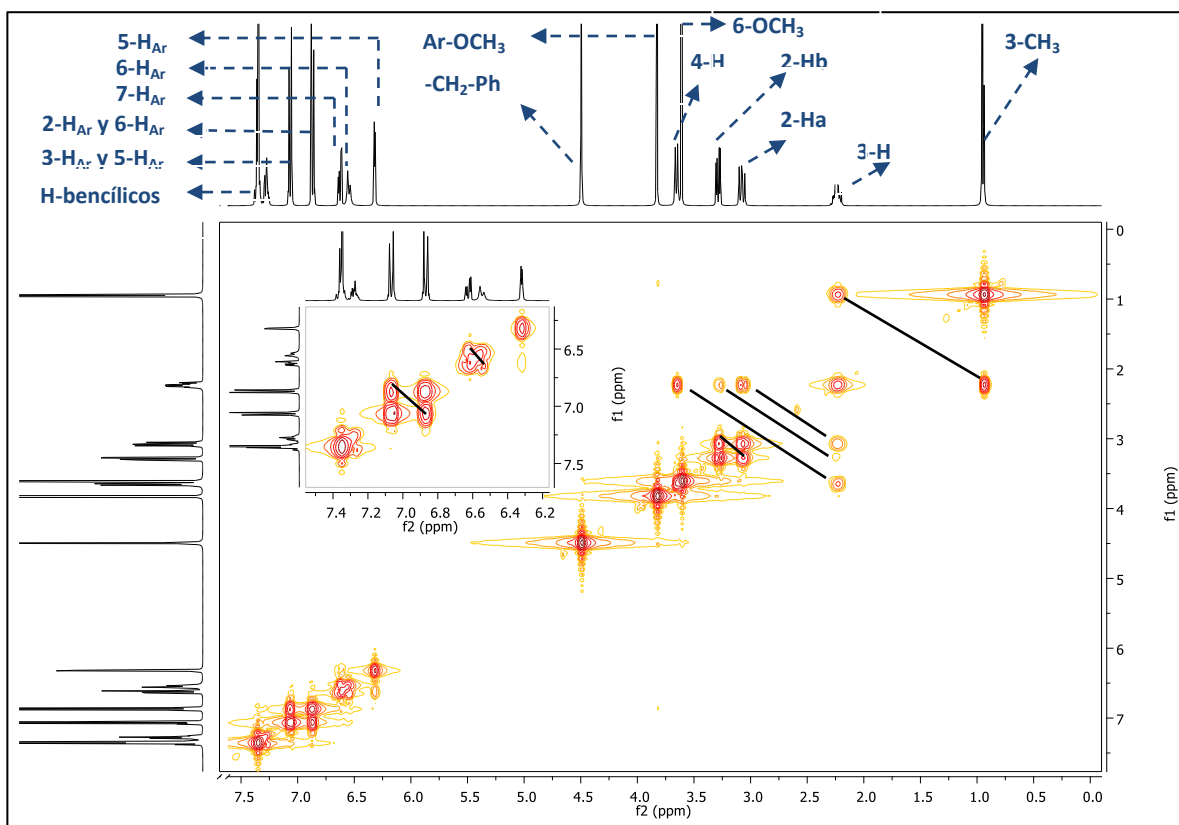
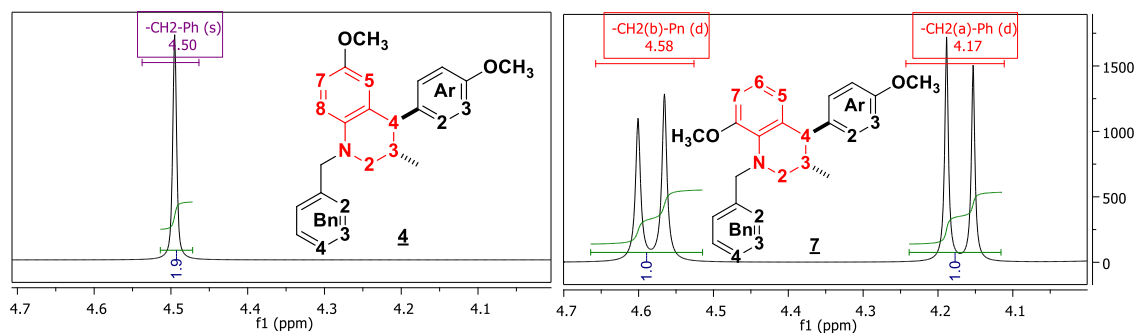


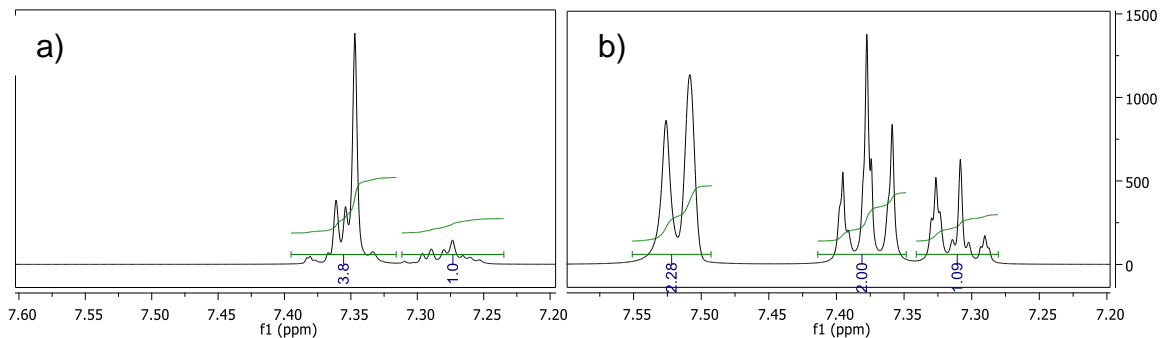
Figura 17. Señales de los protones metilénicos en ^1H -RMN del fragmento bencílico para las tetrahidroquinolinas **4** y **7**.



Para completar la asignación de los protones del compuesto tetrahidroquinolínico **4**, se asignaron los respectivos protones aromáticos ubicados a campo bajo del espectro, con ayuda de las correlaciones entre dichos protones observados en el

espectro ^1H - ^1H -COSY. En este sentido, se puede observar un doblete de doblete ubicado a 6.32 ppm correspondiente al protón 5-H, de igual manera se observan señales a 6.55 ppm (d, $J = 8.9$, 1H) y 6.63 ppm (dd, $J = 8.8$, 1H), las cuales corresponden a los protones 8-H y 7-H, respectivamente. Los protones arílicos correspondientes al fragmento proveniente del *trans*-anetol se observan a desplazamientos químicos de 6.87 ppm (dd, 2H) y 7.07 ppm (dd, 2H), señales asociadas a los cuatro protones aromáticos. Finalmente la asignación de los protones aromáticos del fragmento bencílico se identificaron como multipletes entre 7.28 ppm y 7.36 ppm. Sin embargo, para la tetrahydroquinolina **7** se observan claramente los protones aromáticos del grupo bencilo, ya que debido a la presencia del grupo metoxilo en el carbono C-8 la señal presenta mayor resolución y se pueden distinguir como señales independientes (figura 18).

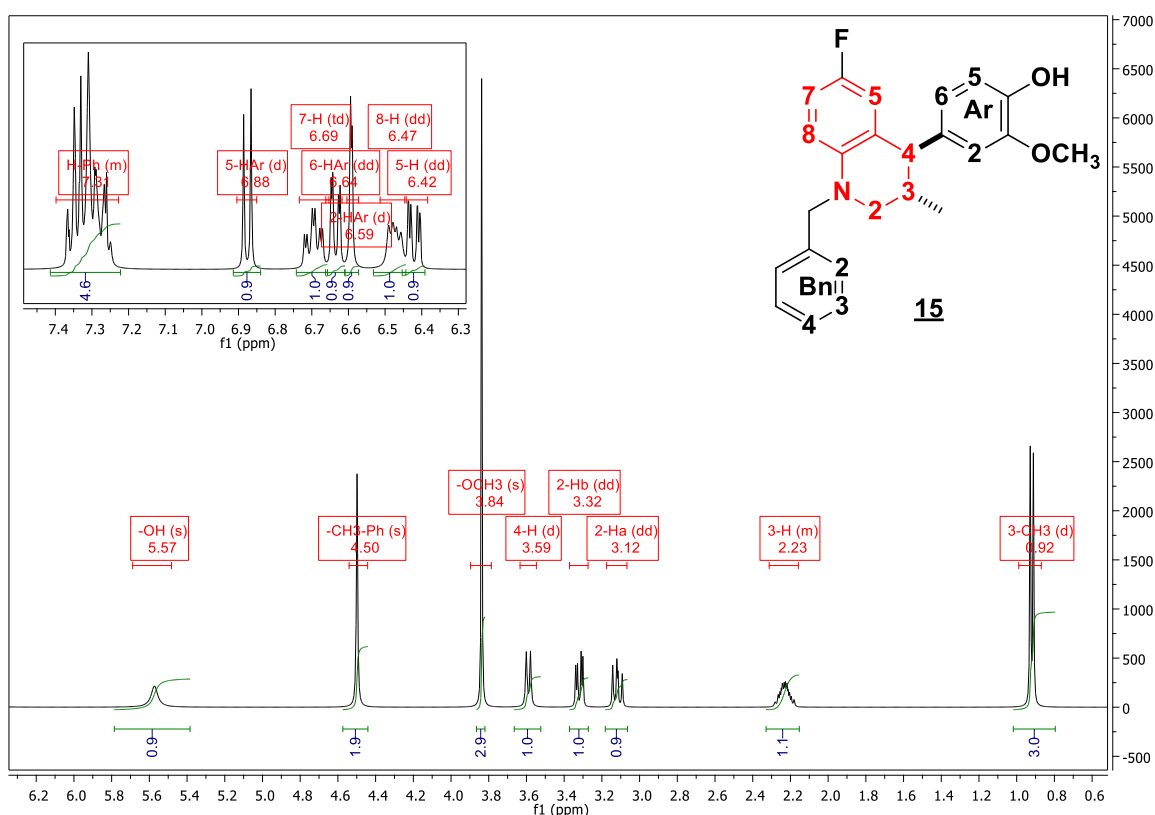
Figura 18. Señales de los protones aromáticos del grupo bencílico para las THQ's **4** (a) y **7** (b).



Para el caso de la caracterización por ^1H -RMN de los compuestos **10-16** obtenidos empleando el isoeugenol como dienófilo, se utilizó como ejemplo el espectro de protones de la *N*-bencil-6-fluor-4-(-4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **15**, Donde se puede observar las señales correspondientes de los protones metílicos CH_3 (3H, d, 0.92 ppm), las señales de los protones metilénicos 2-Ha (1H, dd, 3.12 ppm) y 2-Hb (1H, dd, 3.32 ppm), las señales de los protones 3-H (1H, m, 2.23 ppm) y 4-H (1H, d, 3.59) del núcleo tetrahydroquinolínico. Se observan también las señales características de los

protones del grupo OCH_3 (3H, s, 3.84 ppm), las señales de los protones metilénicos del grupo bencílico $-\text{CH}_2-$ (2H, s, 4.50 ppm) y la señal del grupo hidroxilo OH (1H, s, 5.57 ppm), todas como singletes. A campos bajos del espectro se encuentran las señales correspondientes de los protones aromáticos 5-H (1H, dd, 6.42 ppm), 8-H (1H, dd, 6.47 ppm), 2-H_{Ar} (1H, d, 6.59 ppm), 6-H_{Ar} (1H, dd, 6.64 ppm), 7-H (1, td, 6.69 ppm), 5-H_{Ar}, (1H, d, 6.88 ppm), y los protones aromáticos del fragmento bencílico en 7.34 ppm (Figura 19).

Figura 19. Espectro de ^1H -RMN para la *N*-bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **15**.



En la tabla 6, se encuentran los valores de los distintos desplazamientos químicos para cada uno de los protones presentes en las tetrahydroquinolinas **1-7**, mientras que en la tabla 7 se muestran resumidas todas las señales para los compuestos **10-16** con sus multiplicidades y constantes de acoplamiento.

Tabla 6. Registros espectrales ^1H -RMN de las *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **1-7**.

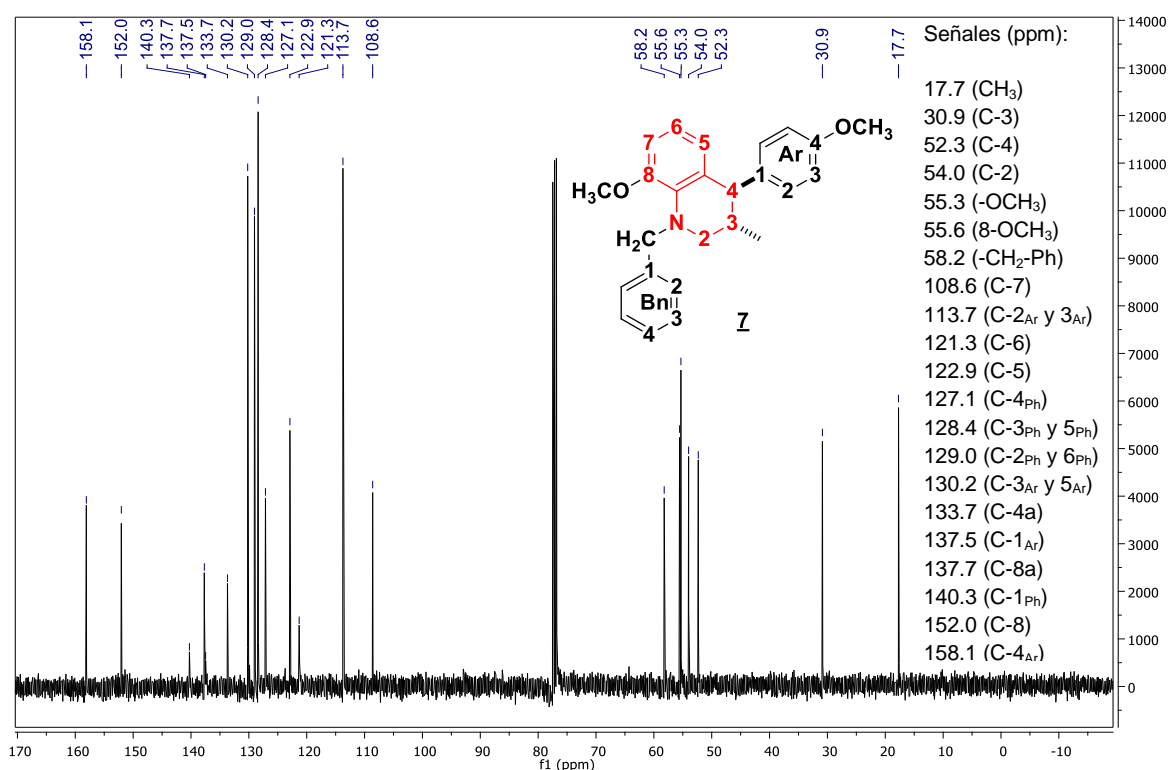
Comp.		Corrimientos químicos [ppm] y multiplicidad [Hz]						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
Núcleo 1,2,3,4-Tetrahydroquinolínico	2-Ha	3.02, dd, $J = 11.3,$ 8.1	3.10, dd, $J = 11.4,$ 8.0	3.10, dd $J = 11.4, 8.1$	3.08, dd, $J = 11.4,$ 8.5	3.12, dd, $J = 11.6,$ 8.1	3.14, dd, $J = 11.5,$ 8.6	2.78, dd, $J = 13.2,$ 11.4
	2-Hb	3.23, dd, $J = 11.4,$ 3.6	3.32, dd, $J = 11.4,$ 3.7	3.31, dd, $J = 11.4, 3.8$	3.29, dd, $J = 11.4,$ 3.7	3.33, dd, $J = 11.6,$ 3.9	3.33, dd, $J = 11.5,$ 3.8	3.06, dd, $J = 13.5, 3.2$
	3-H	2.15, m	2.23, m	2.23, m	2.24, m	2.22, m	2.25, m	2.02, m
	4-H	3.57, d, $J = 7.7$	3.68, d, $J = 7.9$	3.68, d, $J = 8.1$	3.65, d, $J = 8.3$	3.63, d, $J = 8.0$	3.65 d, $J = 8.6$	3.46, d, $J = 10.3$
	5-H	3.43, dd, $J = 6.1$	6.54, s	6.55, s	6.32, d, $J = 2.4$	6.65, dd, $J = 2.6$	6.43, ddd, $J =$ 9.7, 3.1	6.36, d, $J = 7.6$
	R ₁	6-H, 6.98 dd, $J =$ 8.7, 3.2	6-CH ₃ 2.12, s	6-Et (1.09, t, CH ₃ y 2.41, q, CH ₂) $J = 7.6$	6-OCH ₃ 3.61, s	6-Cl	6-F	6-H 6.78, dd, $J = 7.8$
	7-H	6.98 dd, $J = 8.7,$ 3.2	6.85, dd, $J = 8.1,$ 1.9	6.87, dd, $J = 8.0, 2.0$	6.63, dd $J = 8.8, 3.0$	6.94, dd, $J = 8.8,$ 2.6	6.72, td, $J = 8.5,$ 3.0	6.73, d, $J = 8.0, 1.3$
	R ₂	8-H, 6.65 dd, $J =$ 8.2, 1.3	8-H, 6.54, d, $J = 8.4$	8-H 6.55, d $J = 8.3$	8-H, 6.55, d, $J = 8.9$	8-H 6.48, d, $J = 8.8$	8-H 6.50, dd, $J = 8.5,$ 4.7	8-OCH ₃ 3.91, s
	3-CH ₃	0.89 d, $J = 6.6$	0.97 d, $J = 6.7$	0.95 d, $J = 6.7$	0.95, d, $J = 6.7$	0.94, d, $J = 6.7$	0.95, d, $J = 6.7$	0.79, d, $J = 6.5$
Fragmento <i>trans</i> -anetol	2, 6 H _{Ar}	6.43, dd, $J = 8.7$	6.89, d, $J = 8.7$	6.88, d, $J = 8.7$	6.87, d, $J = 8.7$	6.88, d, $J = 8.7$	6.90, d $J = 8.7$	6.84, d, $J = 8.7$
	3, 5 H _{Ar}	6.80, d, $J = 8.6$	7.08, d, $J = 8.7$	7.08, d, $J = 8.7$	7.07, d, $J = 8.6$	7.04, d, $J = 8.7$	7.07, d, $J = 8.7$	7.01, dd, $J = 8.7$
	OCH ₃	3.78, s	3.85, s	3.84, s	3.83, s	3.83, s	3.84, s	3.82, s
Fragmento bencilico	CH ₂	4.45, s	4.54, s	4.53, m	4.49, s	4.52, s	4.52, s	4.15, dd, CH _{2(a)} $J = 14.2$
								4.56, dd, CH _{2(b)} $J = 14.1$
	Ph	7.21-7.32, m	7.28-7.37, m	7.28-7.36, m	7.36-7.28, m	7.27-7.36, m	7.41- 7.26, m	7.31, dd, $J = 7.3,$ 4- H _{ph}
							7.38 dd, $J = 7.3,$ 3-y 5-H _{ph}	
							7.52, dd, $J = 7.1,$ 2 y 6-H _{ph}	

Tabla 7. Registros espectrales $^1\text{H-RMN}$ de las *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **10-16**.

Comp.		Corrimientos químicos [ppm] y multiplicidad [Hz]						
		<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>13</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	<u>16</u>
Núcleo 1,2,3,4-Tetrahidroquinolínico	2-Ha	3.04, dd, $J = 10.5,$ 9.0	3.12, dd, $J = 11.3,$ 8.2	3.13, dd, $J = 11.4, 8.4$	3.04, dd, $J = 11.2,$ 8.7	3.10, dd, $J = 11.5,$ 8.3	3.12, dd, $J = 11.4,$ 8.9	2.78, dd, $J = 12.1$
	2-Hb	3.26, dd, $J = 11.2,$ 2.8	3.36, dd, $J = 11.4,$ 3.8	3.35, dd, $J = 11.4, 3.8$	3.27, dd, $J = 11.4,$ 3.7	3.32, dd, $J = 11.6,$ 3.8	3.32, dd, $J = 11.5,$ 3.8	3.06, dd, $J = 13.5,$ 3.0
	3-H	2.16, m	2.27, m	2.26, m	2.22, m	2.20, m	2.23, m	2.00, m
	4-H	3.54 d, $J = 8.1$	3.67, d, $J = 8.1$	3.66, d, $J = 8.4$	3.59, d, $J = 8.5$	3.57, d, $J = 8.2$	3.59, d, $J = 8.9$	3.42, d, $J = 10.4$
	5-H	3.44, s	6.59, s	6.55-6.59, m	6.32, d, $J = 2.6$	6.58, s	6.42, d, $J = 9.8$	6.37, m
	R ₁	6-H, 6.44, t, $J = 7.9$	6-CH ₃ 2.15, s	6-Et (1.11, t, CH ₃ y 2.43, q, CH ₂) $J = 7.6$	6-OCH ₃ 3.58, s,	6-Cl	6-F	6-H y 7-H 6.71-6-80, m,
	7-H	6.64 d, $J = 8.1$	6.86, dd, $J = 8.1, 1.4$	6.88, d, $J = 8.07$	6.63, dd, $J = 8.2,$ 1.3	6.91, dd, $J = 8.2,$ 1.5	6.69, td, $J = 8.5,$ 3.0	
	R ₂	8-H 6.44 t, $J = 7.9$	8-H 6.57, d, $J = 8.4$	8-H 6.55-6.59, m	8-H, 6.53, d, $J = 8.9$	8-H 6.47, d, $J = 8.8$	8-H 6.47, dd, $J = 8.9,$ 4.8	8-OCH ₃ 3.90, s
3-CH ₃	0.89, d, $J = 6.4$	0.99, d, $J = 6.7$	0.96, d, $J = 6.7$	0.92, d, $J = 6.6$	0.91, d, $J = 6.6$	0.92, d, $J = 6.6$	0.78, d, $J = 6.5$	
Fragmento Isoeugenol	2 H _{Ar}	6.53 d, $J = 8.0$	6.69, d, $J = 8.3$	6.66-6.70, m	6.59, m	6.65, d, $J = 2.2$	6.59, d, $J = 1.9$	6.54, d, $J = 1.9$
	6 H _{Ar}	6.58 d, $J = 7.9$				6.59, d, $J = 8.2,$ 2.4	6.63, dd, $J = 8.1,$ 1.9	6.61, dd, $J = 8.1,$ 1.9
	5 H _{Ar}	6.82 d, $J = 8.0$	6.88, d, $J = 8.0$	6.91, s	6.84, d, $J = 8.0$	6.86, d, $J = 7.9$	6.88, d, $J = 8.0$	6.84, d, $J = 8.0$
	OCH ₃	3.72, s	3.87, s	3.86, s	3.80, s	3.82, s	3.84, s	3.83, s
	OH	5.52, s	5.58, s	5.63, s	5.55, s	5.57, s	5.57, s	5.54, s
Fragmento bencilico	CH ₂	4.45, s	4.55, d, $J = 7.2$	4.54, m	4.46, d, $J = 2.6$	4.50, s	4.50, s	CH _{2(a)} (Ph) 4.18, dd, $J = 14.1$ CH _{2(b)} (Ph) 4.54, dd, $J = 14.2$
	Ph	7.20-7.35, m	7.26-7.40, M	7.27-7.40, m	7.23-7.32, m	7.22- 7.34, m	7.24-7.38 m	7.29-7.37, m

La asignación de los carbonos presentes en la estructura de las *N*-bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas **1-7** y **10-16** sintetizadas, se llevó a cabo mediante los experimentos de ^{13}C -RMN y DEPT 135, y además se usaron experimentos bidimensionales de correlación heteronuclear HSCQ y HMBC en algunos casos.

Figura 20. Espectro de ^{13}C -RMN para la *N*-bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7**.

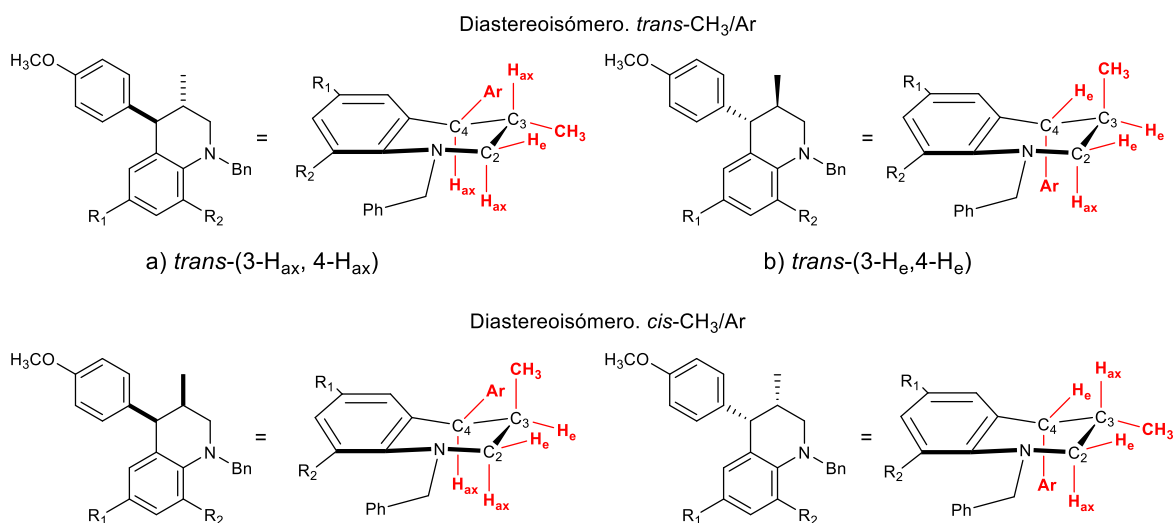


4.1.2.1. Estereoquímica de los derivados *N*-bencil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos.

Con base en los valores de las constantes de acoplamiento obtenidas en los espectros de ^1H -RMN (tabla 6) para los protones 2-H_a, 2-H_b, 3-H y 4-H, y con ayuda del espectro de bidimensional de correlación homonuclear ^1H - ^1H -COSY de los mismos, se logró establecer la estereoquímica de los compuestos tetrahidroquinolínicos obtenidos mediante la reacción iDAcat. Las

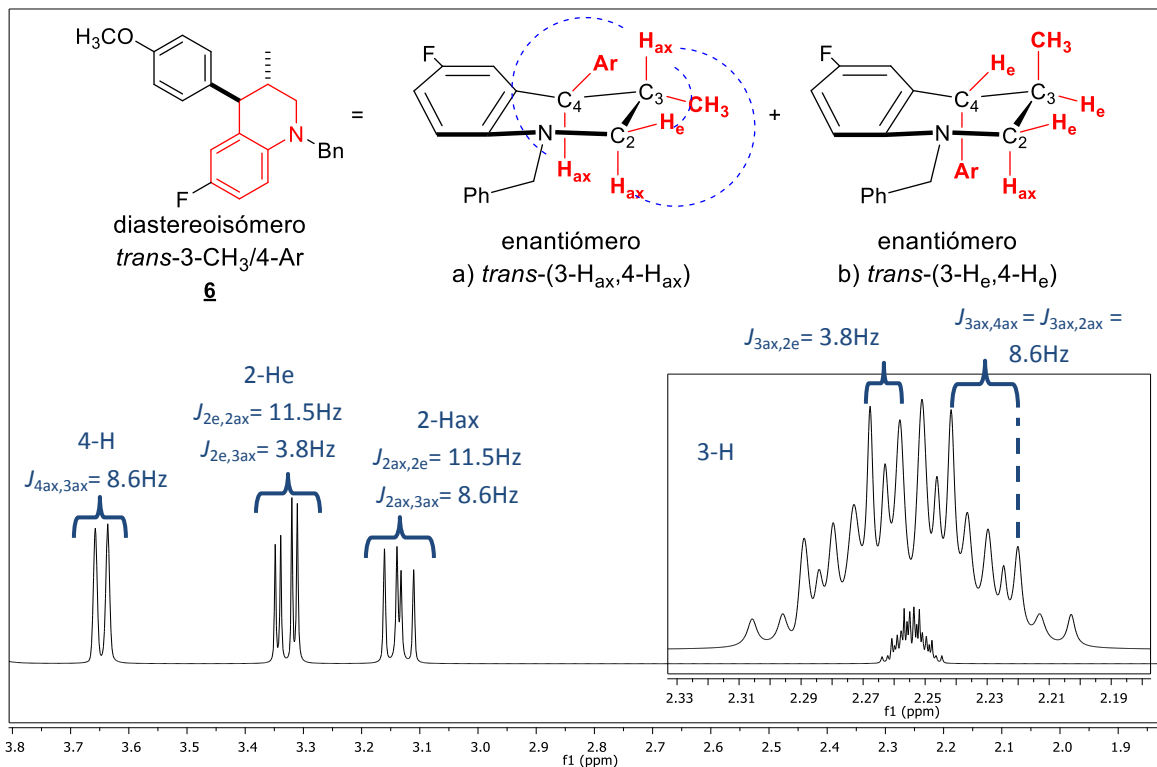
tetrahidroquinolinas **1-7** y **10-16** sintetizadas presentan dos (2) carbonos quirales (C-3 y C-4) y por tanto, la posibilidad de generar cuatro (4) estereoisómeros (dos parejas de diastereoisómeros (figura 21), sin embargo, de acuerdo con el mecanismo concertado propuesto, es predecible la formación de solo dos de los cicloaductos de Diels-Alder, dos diastereoisómeros con estructuras *trans*-CH₃/Ar o *cis*-CH₃/Ar

Figura 21. Posibles estereoisómeros obtenidos para las tetrahidroquinolinas sintetizadas.



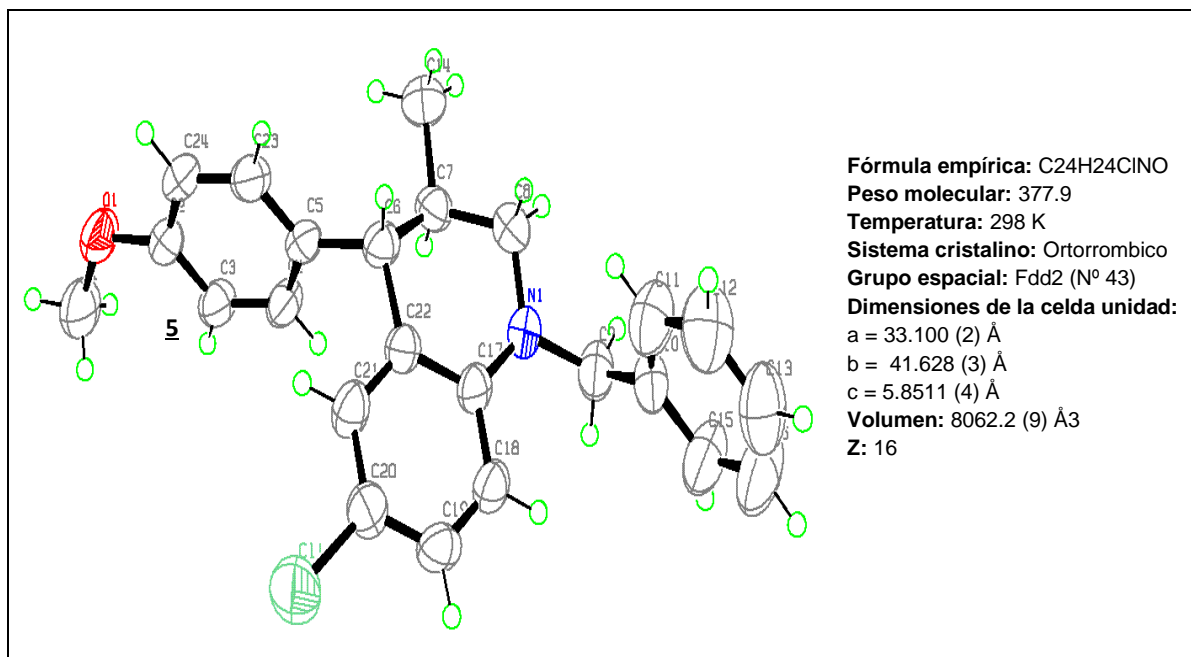
El análisis de ¹H-RMN para las *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **1-7** y **10-16** sintetizadas indicó que el proceso, bajo las nuevas condiciones de reacción utilizadas, garantiza una alta regio y diastereoselectividad, debido a que un solo diastereoisómero fue obtenido. La estructura del diastereoisómero mayoritario presenta la forma *trans*-(3e,4e) con respecto a los sustituyentes 3-CH₃/4-Ar. Las constantes de acoplamiento grandes, medidas entre los protones 3-H y 4-H ($J_{3ax,4ax} = 7.9-10.3$ Hz) del anillo tetrahidroquinolínico, permitieron asociar inequívocamente una ubicación axial-axial (*trans*) entre dichos protones, y por ende, confirmar que los grupos en los carbonos C-3 y C-4 se ubican ambos en las posiciones pseudo-ecuatoriales (figura 22).

Figura 22. Acoplamientos entre los protones 2-Ha, 2-Hb y 4-H con 3-H correspondientes al núcleo tetrahydroquinolínico.



Finalmente, el análisis cristalográfico de difracción de rayos X de monocristal para las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas mostró que los sustituyentes presentes en los carbonos C3 y C4 del sistema tetrahydroquinolínico, se sitúan en las posiciones ecuatoriales, reconfirmando que la reacción fue altamente regio- y diastereoselectiva (figura 23).

Figura 23. Representación Ortep para la estructura de la *N*-bencil-6-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5**.



4.2. Obtención de los compuestos 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos **19-30** vía reacción de desbencilación catalítica.

Sintetizadas e identificadas las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **1-7** y **10-16**, se prosigió a realizar el proceso de desbencilación catalítica mediada por paladio soportado sobre carbono (Pd/C), empleando un exceso de hidrógeno molecular a temperatura ambiente. De este modo, fueron obtenidas las respectivas *trans*-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **19-30** (esquema 21). La reacción transcurrió en tiempos relativamente cortos, entre 2 y 5 horas, en comparación con el reporte preliminar previamente reportado por el laboratorio, donde la reacción se llevaba a cabo durante 16-24 horas⁴¹. Los rendimientos de reacción obtenidos para la reacción de desbencilación fueron buenos y observando en la mayoría de los casos perfiles cromatográficos de los crudos de reacción bastante limpios, lo cual a su vez, facilitó la purificación de todos los compuestos por cromatografía en columna (tabla 8).

Esquema 19. Obtención de las 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **19-30**.

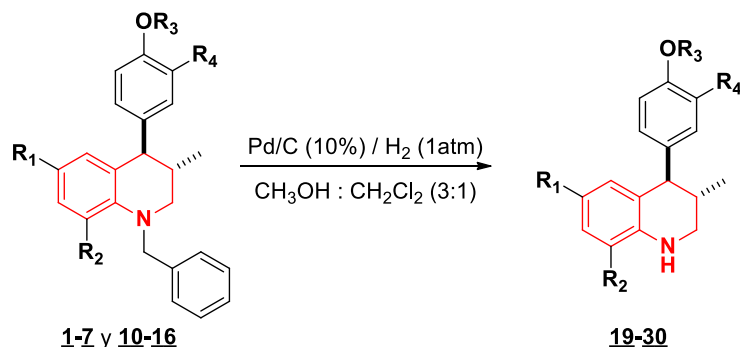


Tabla 8. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos **19-30**

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.M [g/mol]	Rend. % ^a	Color.	P.F. [°C] ^b
19	H	H	CH ₃	H	253.3	91	Verde	72-74
20	CH ₃	H	CH ₃	H	267.4	92	Verde claro	77-79
21	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃	H	281.4	95	Amarillo	49-50
22	OCH ₃	H	CH ₃	H	283.4	91	Amarillo	70-72
23	Cl	H	CH ₃	H	287.8	93	Verde claro	108-110
24	F	H	CH ₃	H	271.3	93	Verde claro	114-115
25	H	H	H	OCH ₃	269.3	96	Verde	118-120
26	CH ₃	H	H	OCH ₃	283.4	92	Amarillo	140-141
27	CH ₃ CH ₂	H	H	OCH ₃	297.4	85	Beige	50-52
28	OCH ₃	H	H	OCH ₃	299.4	83	Beige	118-120
29	Cl	H	H	OCH ₃	303.8	64	Beige	112-114
30	F	H	H	OCH ₃	287.3	79	Ac. Amarillo	N.A.

^a Rendimientos posterior purificación por CC. ^b Sin corregir.

De igual forma que sus respectivos compuestos tetrahidroquinolínicos precursores, la caracterización y elucidación estructural de los compuestos **19-30** fue realizada mediante las técnicas instrumentales de espectroscopia IR, resonancia magnética nuclear de ¹H-RMN, ¹³C-RMN y la técnica de espectrometría de masas (EM-ESI-IT).

El análisis de los espectros de infrarrojo de las 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **19-30**, evidenció la aparición de la banda de absorción característica de las vibraciones de tensión para el grupo amino secundario (N-H) observados entre 3418 cm⁻¹ y 3301 cm⁻¹, y de igual forma se observó en el

espectro la banda correspondiente asociada a las vibraciones de flexión del grupo amino secundario entre 1612 cm^{-1} y 1589 cm^{-1} . La generación de las respectivas señales de vibración de tensión y flexión para el grupo funcional de amina secundaria encontradas en el rango de número de onda esperado y la desaparición de las bandas de absorción correspondientes al anillo aromático monosustituido, evidencian a una primera instancia que, tal como se esperaba, la reacción de desbencilación efectivamente se llevó a cabo. Todas las señales características de las nuevas tetrahydroquinolinas sintetizadas se resumen en la tabla 9.

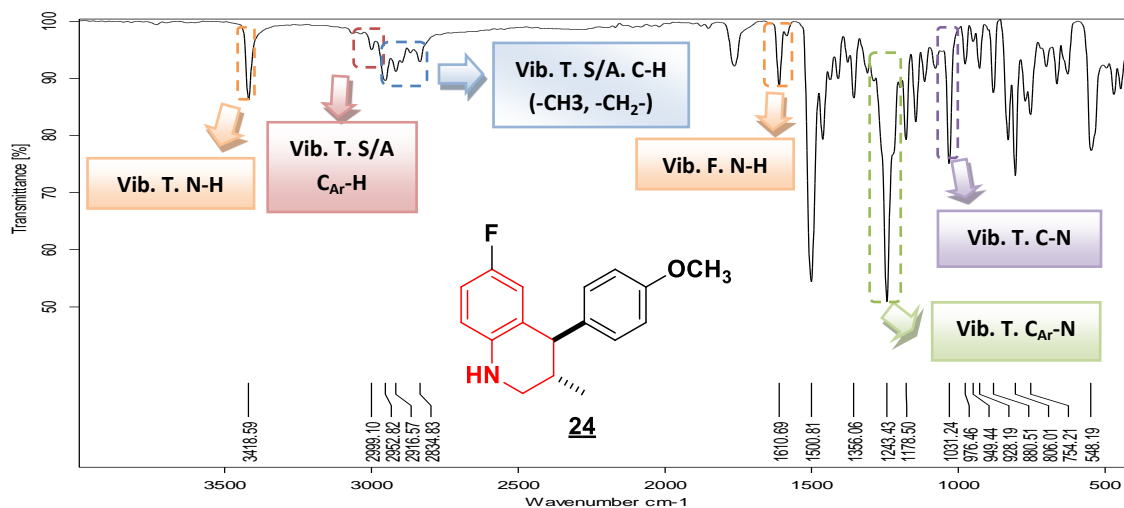
Tabla 9. Principales bandas de absorción en el espectro IR para las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **19-30**.

Comp.	<i>Bandas de absorción (cm^{-1})</i>					
	Vib. T. C _{Ar} -H	Vib. T. C-H	Vib. T. C _{Ar} -N	Vib.T. C-N	Vib. T. N-H.	Vib. F. N-H
19	3024	2954	1242	1034	3410	1612
20	3010	2949	1242	1031	3409	1611
21	2997	2957	1242	1034	3406	1612
22	3006	2934	1248	1029	3409	1609
23	3001	2918	1241	1029	3392	1604
24	2999	2952	1243	1031	3418	1610
25	3015	2919	1265	1031	3341	1607
26	3014	2959	1225	1029	3307	1601
27	3017	2959	1231	1033	3406	1611
28	3023	2951	1275	1022	3301	1599
29	3006	2964	1216	1034	3314	1589
30	3025	2964	1218	1026	3322	1600

A modo de ejemplo y con el objeto de discutir un poco el los espectros IR obtenidos, se seleccionó el espectro infrarrojo de la 6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **24**, en la cual se observan dos bandas de absorción a 3418 cm^{-1} y 1610 cm^{-1} correspondientes a las vibración de tensión y flexión del grupo amino secundario (N-H), respectivamente. De igual forma se pueden apreciar las señales correspondientes a las vibraciones de tensión para el

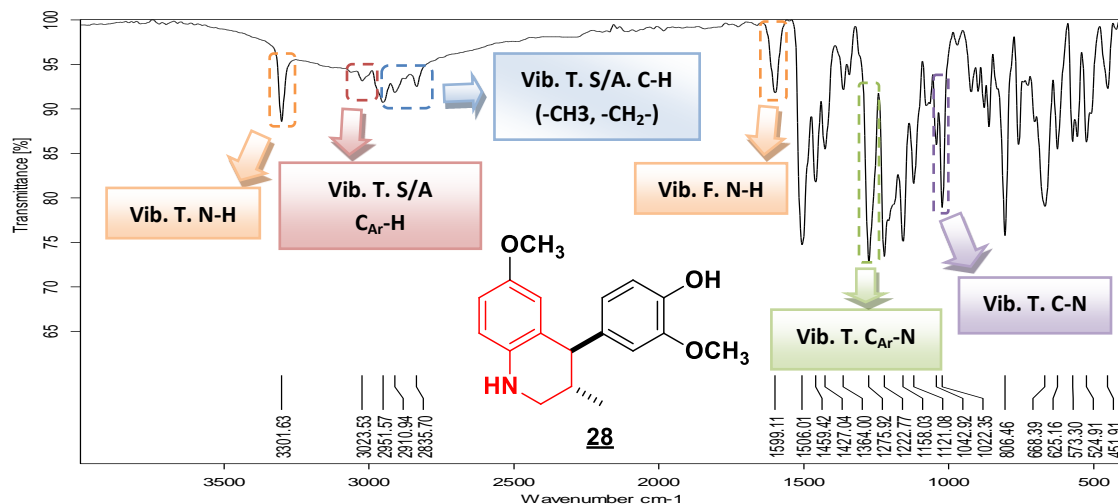
enlace $C_{Ar}-N$ (1243 cm^{-1}) y $C_{Al}-N$ (1031 cm^{-1}), y las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión para el enlace $C_{Ar}-H$ (2999 cm^{-1}) y $C_{Al}-H$ (2953 cm^{-1}) de los grupos metílicos (CH_3) y metilénicos (CH_2) presentes en la molécula (figura 24).

Figura 24. Bandas características de absorción en el espectro infrarrojo del compuesto **24**.



En el caso de los derivados cuyo fragmento arílico proviene del isoeugenol se seleccionó el espectro IR de la 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **28**. Al igual que en el caso anterior, en el espectro IR se pudo observar las señales 3301 cm^{-1} y 1599 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de tensión y flexión del grupo amino secundario del anillo tetrahydroquinolínico. Además se aprecian las señales correspondientes a las vibraciones de tensión para el enlace $C_{Ar}-N$ (1275 cm^{-1}) y $C_{Al}-N$ (1022 cm^{-1}) y las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión para el enlace $C_{Ar}-H$ (3023 cm^{-1}) y $C_{Al}-H$ (2951 cm^{-1}) de los grupos metílicos (CH_3) y metilénicos (CH_2) que hacen parte de la molécula (figura 25).

Figura 25. Bandas características de absorción en el espectro infrarrojo del compuesto **28**.



Por otro lado, continuando con la caracterización de cada uno de los derivados tetrahydroquinolínicos **19-30** se empleó la técnica de espectrometría de masas con ionización por electronebulización y trampa iónica (EM-ESI-IT) en modo positivo para determinar las masas de los compuestos sintetizados. De igual forma que con los derivados tetrahydroquinolínicos precursores, los espectros de masas obtenidos evidencian la formación de las tetrahydroquinolinas desbenciladas, al registrar los picos correspondientes a los aductos moleculares formados entre el ion molecular de cada compuesto tetrahydroquinolínico y los iones H^+ , Na^+ y K^+ , cuyas relaciones masa/carga (m/z) observadas en el espectro de masas corresponden al peso molecular de sus fórmulas condensadas más la masa atómica de cada uno de los iones mencionados. Los datos de la relación masa/carga obtenidos para las tetrahydroquinolinas **19-30** se encuentran resumidos en la tabla 10.

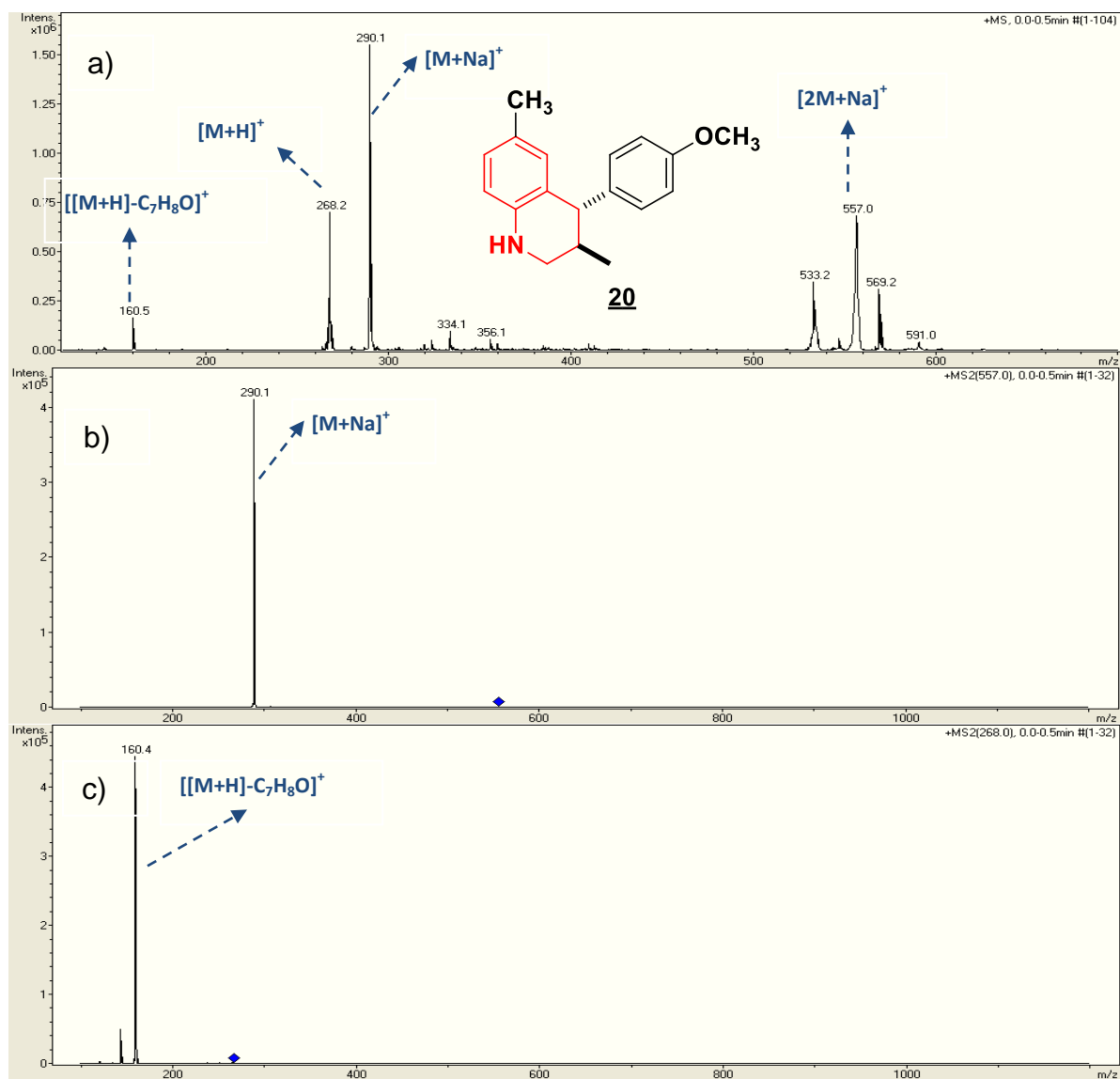
Tabla 10. Conjunto de señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares para las tetrahydroquinolinas 20 y 30.

Comp.	Relación masa / carga (m/z)			
	$[M+H]^+$	$[M+Na]^+$	$[M+K]^+$	$[2M+Na]^+$
<u>20</u>	268	290	N.D	557
<u>22</u>	284	306	N.D	589

N.D: No detectado

Como ejemplo para el análisis por espectrometría de masas, se seleccionó la 6,3-dimetil-4-(4-metoxifenil) 1,2,3,4-tetrahydroquinolina 20. Se puede observar en el espectro de masas (*full scan*) (Figura 26a) la generación de la señal con relación m/z de 268 umas, dicho valor corresponde a la masa nominal del ion molecular para la tetrahydroquinolina 20 más la masa de un $[M+H]^+$. Por otro lado, se observan dos señales con relación m/z de 290 y 557 umas que corresponden a la masa del aducto generado por el ion molecular más el catión sodio $[M+Na]^+$ y a la masa del aducto generado entre dos iones moleculares y un catión de sodio $[2M+Na]^+$, respectivamente. De igual forma que los derivados tetrahydroquinolínicos *N*-bencilados, en el espectro de masas para la tetrahydroquinolina 20 fue posible observar la señal de 160 uma en el *full scan*, dichas señal corresponde a la pérdida lógica de 108 unidades de masa atómica correspondientes al fragmento arílico proveniente del *trans*-anetol, generando el aducto molecular $[[M+H]-C_7H_8O]^+$. Al fragmentar la señal de relación m/z 557 (figura 26b) correspondiente al aducto $[2M+Na]^+$, genera la pérdida de una molecular completa, obteniéndose el respectivo aducto molecular $[M+Na]^+$ con una relación masa carga de 290 uma. Por otro lado, al realizar la fragmentación de la señal 268 uma que corresponde al aducto molecular $[M+H]^+$ (figura 26c), se genera de nuevo la señal con relación m/z igual a 160 unidades de masa atómica, encontrada en el *full scan* y perteneciente al aducto molecular $[[M+H]-C_7H_8O]^+$ nombrado anteriormente.

Figura 26. Espectros de EM-ESI-IT para la tetrahidroquinolina **20**, *full scan* en modo positivo.



a) *Full scan* en modo positivo. b) Fragmentación del pico 557 m/z . c) Fragmentación del pico 268 m/z .

Finalmente la caracterización estructural de los derivados 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **19-30** fue confirmada y verificada por medio de los análisis de espectroscopia de resonancia magnética nuclear, mediante el uso de experimentos monodimensionales, incluidos ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. Cada una de las señales fueron asignadas a cada uno de los protones correspondientes en la estructura de los compuestos tetrahidroquinolínicos **19-30**. En la tabla 11 y la tabla 12 se encuentran registradas las propiedades espectrales para los compuestos **19-24** y **25-30**, con los respectivos corrimientos químicos y multiplicidades.

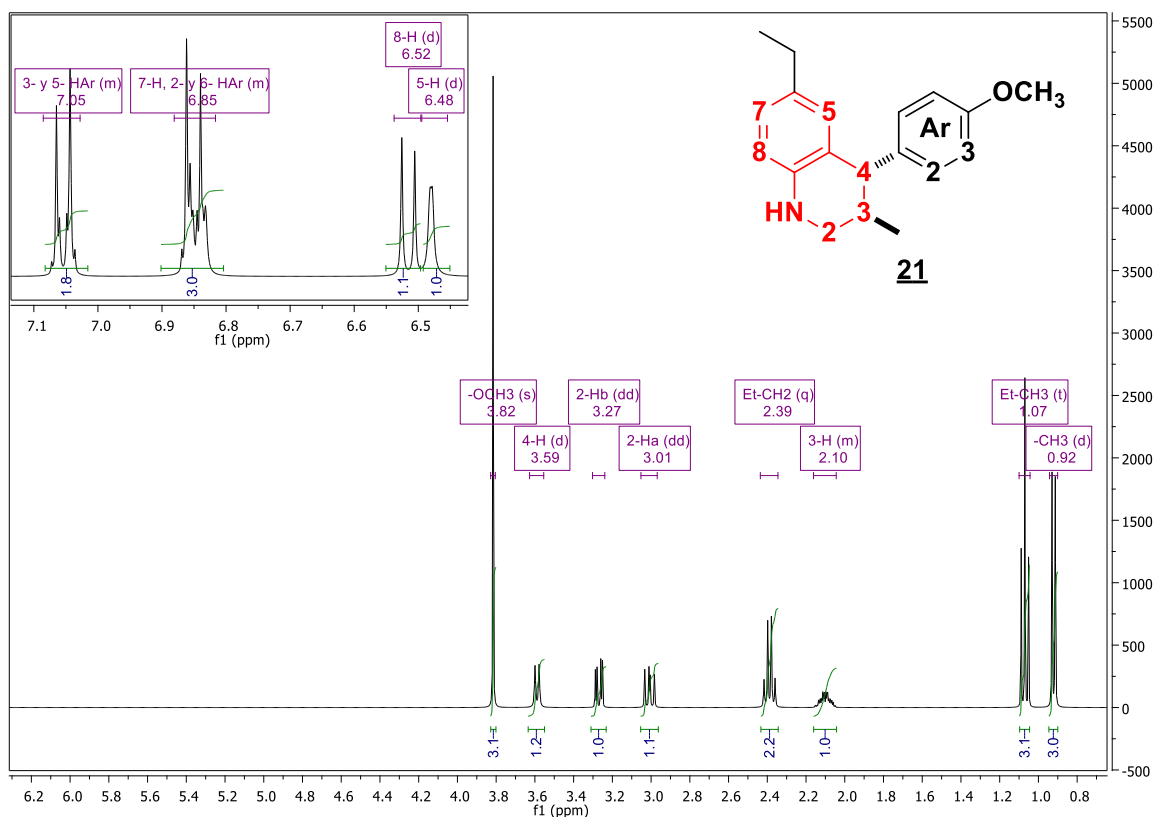
Con el objeto de adjudicar de forma acertada la totalidad de las señales encontradas en cada espectro de resonancia magnética nuclear con los protones acorde a la estructura molecular, se agruparon las señales en dos grupos, señales de protones aromáticos las cuales corresponden al campo bajo del espectro (7.50 ppm y 6.00 ppm) y las señales correspondientes a los protones alifáticos encontrados a campos altos del espectro (5.60 ppm y 0.5 ppm). Como ejemplo para el estudio estructural se seleccionó el compuesto **21**.

En el espectro de protones de la 6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **21** (figura 27), se observó en la región alifática (campos altos) la presencia de un doblete a 0.92 ppm concerniente al grupo 3- CH_3 , seguido de un triplete en 1.07 ppm, el cual corresponde a los protones metílicos del grupo 6-etilo. Se puede apreciar de igual forma la presencia de un multiplete en 2.10 ppm, el cual pertenece al protón unido al carbono C-3, seguido de un cuartete a 2.39 ppm, dicha señal se adjudicó a los protones metilénicos del grupo 6-etilo.

Siguiendo con el análisis de los protones alifáticos, se logra visualizar dos dobletes de dobletes entre 3.01 ppm y 3.27 ppm los cuales por presentar características diastereotópicas corresponden a los 2 protones metilénicos 2-Ha y 2-Hb, respectivamente. Por último, el doblete ubicado en 3.59 ppm corresponde al protón unido al carbono C-4 y el singlete ubicado en 3.77 ppm pertenece a los

protones del grupo metoxi (OCH₃), concernientes al fragmento arílico proveniente del *trans*-anteol.

Figura 27. Espectro de ¹H-RMN de la 6-etil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **21**.

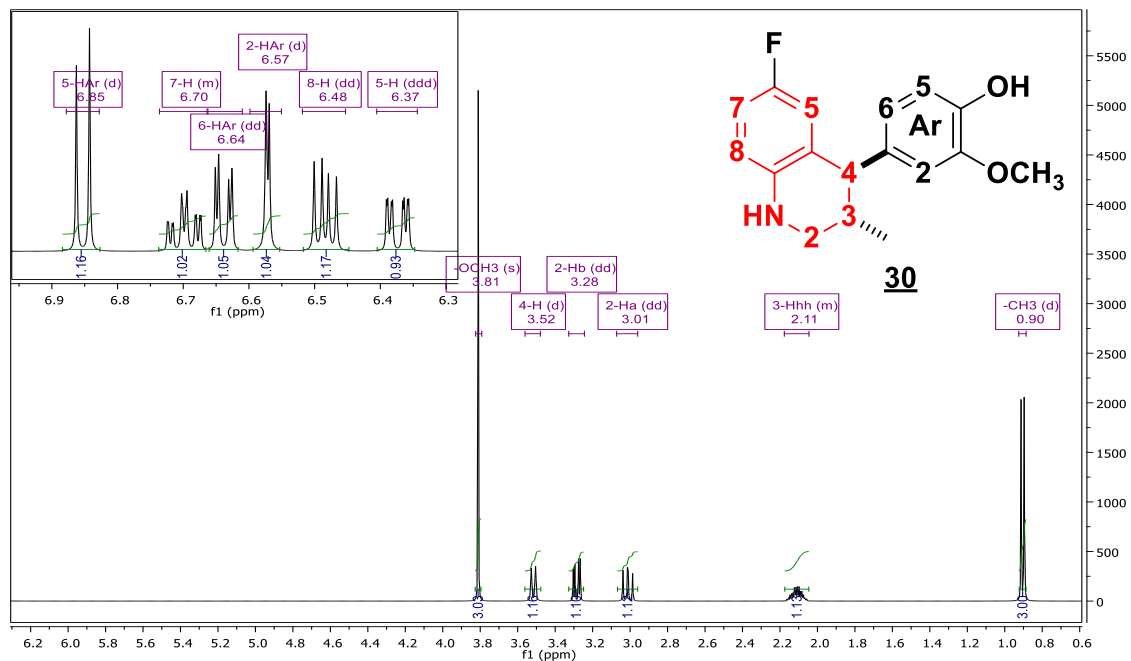


En el espectro de protones para la tetrahidroquinolina **21**, se puede observar la desaparición de las señales correspondientes a los protones alifáticos y aromáticos del fragmento bencílico provenientes de la tetrahidroquinolina precursora, evidenciando que la reacción de desbencilación catalítica fue llevada a cabo. Por último la asignación de los protones aromáticos ubicados a campo bajo del espectro de protones para el compuesto **21**, estableció que la señal ubicada a 6.48 ppm (s, 1H) pertenece al protón encontrado en el carbono C-5 y la siguiente señal a 6.52 ppm (d, 1H) corresponde al protón ubicado en el carbono C-8. Las señales entre 6.85 ppm (m, 3H) y 7.05 ppm (d, 2H) conciernen al protón 7-H y a

los cuatro protones aromáticos provenientes del fragmento arílico del *trans*-anetol (figura 27).

Para el caso de la caracterización por ^1H -RMN de los compuestos **25-30**, se utilizó como ejemplo el espectro de protones de la 6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **30**, donde se puede observar las señales correspondientes de los protones metílicos CH_3 (3H, d, 0.90 ppm), las señales de los protones metilénicos 2-Ha (1H, dd, 3.01 ppm) y 2-Hb (1H, dd, 3.28 ppm), las señales de los protones 3-H (1H, m, 2.11 ppm) y 4-H (1H, d, 3.52) del núcleo tetrahydroquinolínico, se observa también la señal característica de los protones del grupo OCH_3 (3H, s, 3.81 ppm), como un singlete. A campos bajos del espectro se encuentran las señales correspondientes de los protones aromáticos 5-H (1H, ddd, 6.37 ppm), 8-H (1H, dd, 6.48 ppm), 2-H_{Ar} (1H, d, 6.57 ppm), 6-H_{Ar} (1H, dd, 6.64 ppm), 7-H (1, m, 6.70 ppm), 5-H_{Ar}, (1H, d, 6.85 ppm). De igual forma, se aprecia la desaparición de las señales correspondientes a los protones alifáticos y aromáticos del fragmento bencílico (figura 28).

Figura 28. Espectro de ^1H -RMN de la 6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **30**.



La asignación de los carbonos presentes en la estructura de las 3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas **19-24** y **25-30** sintetizadas, se llevó a cabo mediante los experimentos monodimensionales de ^{13}C -RMN y DEPT 135. Se muestra como ejemplo, el espectro de carbonos para la tetrahidroquinolina **23** (figura 29).

Figura 29. Espectro de ^{13}C -RMN para la 6-cloro-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **23**.

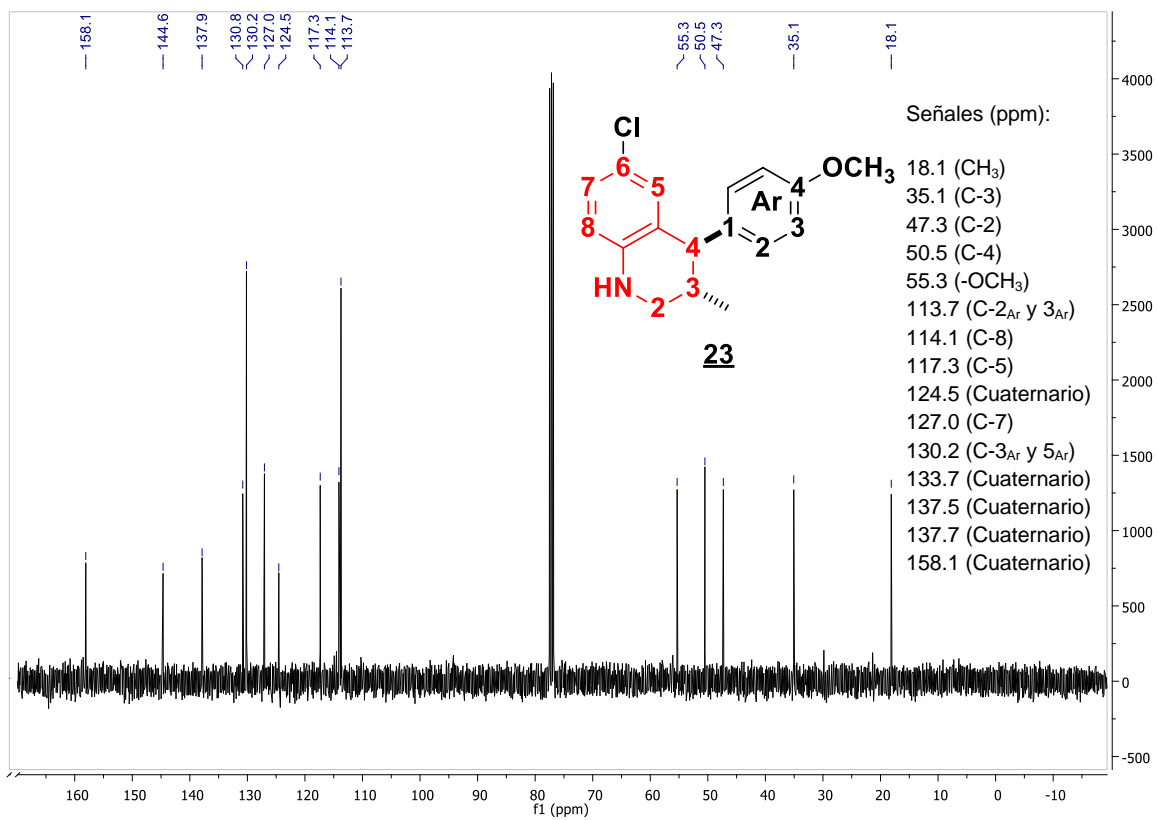


Tabla 11. Registros espectrales $^1\text{H-RMN}$ de las 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **19-24**.

Comp.		<i>Corrimientos químicos [ppm] y multiplicidad [Hz]</i>					
		<u>19</u>	<u>20</u>	<u>21</u>	<u>22</u>	<u>23</u>	<u>24</u>
Núcleo 1,2,3,4-Tetrahydroquinolínico	2-Ha	2.95, dd, $J = 11.1, 8.6$	2.98, dd, $J = 11.1, 8.5$	3.01, dd $J = 11.1, 8.7$	2.98, dd, $J = 11.1, 8.9$	3.03, d, $J = 11.2, 8.7$	3.00, dd, $J = 11.2, 9.0$
	2-Hb	3.21, dd, $J = 11.2, 3.5$	3.24, dd, $J = 11.2, 3.5$	3.27, dd, $J = 11.2, 3.5$	3.25, dd, $J = 11.2, 3.4$	3.29, dd, $J = 11.2, 3.6$	3.28, dd, $J = 11.3, 3.5$
	3-H	2.04, m	2.08 m	2.10, m	2.10, m	2.12, m	2.10, m
	4-H	3.51, d, $J = 8.1, 2.1$	3.56, d, $J = 8.2$	3.59, d, $J = 8.4$	3.57, d, $J = 9.0$	3.61, d, $J = 8.5$	3.55 d, $J = 8.7$
	5-H	3.45, dd, $J = 6.1, 2.0$	6.46, d, $J = 8.1$	6.48, d, $J = 1.4$	6.24, d, $J = 2.7$	6.54, m	6.36, ddd, $J = 9.9, 2.9$
	R₁	6-H, 6.98 dd, $J = 8.7, 3.1$	6-CH ₃ 2.08, m	6-Et (1.07, t, CH ₃ y 2.39, q, CH ₂) $J = 7.6$	6-OCH ₃ 3.59, s	6-Cl	6-F
	7-H	6.98 dd, $J = 8.7, 3.1$	6.79, dd, $J = 8.1, 1.4$	6.85, s	6.63, dd $J = 8.8, 3.0$	6.99, m	6.70, tdd, $J = 8.2, 3.0$
	R₂	8-H, 6.64 dd, $J = 8.2,$ 1.8	8-H, 6.46, d, $J = 8.1$	8-H, 6.52, d $J = 8.1$	8-H, 6.51, d, $J = 8.6$	8-H, 6.65, m	8-H, 6.49, dd, $J = 8.7, 4.9$
	3-CH₃	0.89 d, $J = 6.6$	0.91 d, $J = 6.7$	0.92, d, $J = 6.7$	0.91, d, $J = 6.7$	0.93, d, $J = 6.7$	0.91, d, $J = 6.7$
trans-anetol	2, 6 H_{Ar}	6.46, dd, $J = 8.6$	6.83, d, $J = 8.6$	6.85, m	6.83, d, $J = 8.6$	6.85, d, $J = 8.7$	6.85, d $J = 8.8$
	3, 5 H_{Ar}	6.81, d, $J = 8.6$	7.03, d, $J = 8.6$	7.05, d, $J = 8.6$	7.04, d, $J = 8.6$	7.05, d, $J = 8.6$	7.03, d, $J = 8.6$
	OCH₃	3.80, s	3.80, s	3.82, s	3.78, s	3.81, s	3.81, s

Tabla 12. Registros espectrales $^1\text{H-RMN}$ de las 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **25-30**.

Comp.		<i>Corrimientos químicos [ppm] y multiplicidad [Hz]</i>					
		<u>25</u>	<u>26</u>	<u>27</u>	<u>28</u>	<u>29</u>	<u>30</u>
Núcleo 1,2,3,4-Tetrahidroquinolínico	2-Ha	3.00, dd, $J = 10.5, 9.0$	3.02, dd, $J = 10.7, 9.2$	3.02, dd, $J = 11.1, 9.1$	3.04, dd, $J = 10.9, 9.4$	3.05, dd, ζ $J = 11.0, 9.2$	3.01, dd, $J = 11.2, 9.3$
	2-Hb	3.30, dd, $J = 11.1, 2.7$	3.29, dd, $J = 11.1, 3.1$	3.28, dd, $J = 11.1, 3.5$	3.27, dd, $J = 11.1, 3.3$	3.30, dd, $J = 11.2, 3.5$	3.28, dd, $J = 11.2, 3.5$
	3-H	2.12 m	2.12, m	2.11, m	2.10, m	2.14, m	2.11, m
	4-H	4-H, 5-H, 3.45, s	3.56, d, $J = 8.5$	3.55, d, $J = 8.8$	3.54, d, $J = 9.0$	3.58, d, $J = 8.8$	3.52, d, $J = 9.0$
	5-H		6.49, d, $J = 8.0$	6.49, s	6.26, d, $J = 2.4$	8-H 6.56, t, $J = 7.8, 6.1$	6.37, ddd, $J = 9.9, 2.9$
	R ₁	6-H 6.41-6-53 m	6-CH ₃ 2.12, m	6-Et (1.06, t, CH ₃ y 2.38, q, CH ₂) $J = 7.6$	6-OCH ₃ 3.59, s	6-Cl	6-F
	7-H	6.67 d, $J = 8.0$	6.82, dd, $J = 7.7$	6.84, m	6.63, dd, $J = 8.2, 1.3$	6.99, t, $J = 7.4$	6.70, m
	R ₂	8-H 6.41-6-53 m	8-H 6.49, d, $J = 8.0$	8-H 6.65, dd, $J = 8.0, 2.0$	8-H, 6.53, d, $J = 8.9$	8-H 6.56, t, $J = 7.8, 6.1$	8-H 6.48, dd, $J = 8.7, 4.9$
	3-CH ₃	0.89, d, $J = 6.4$	0.93, d, $J = 6.6$	0.91, d, $J = 6.6$	0.91, d, $J = 6.6$	0.93, d, $J = 6.6$	0.90, d, $J = 6.6$
Isoeugenol	2 H _{Ar}	2-H _{Ar} 6.41-6-53 m	6.63, s	6.60, d, $J = 1.9$	6.59, s	6.67, m	6.57, d, $J = 1.9$
	6 H _{Ar}	6.59 d, $J = 7.8$	6.66, dd, $J = 8.8$	6.51, d, $J = 8.1$	6.61, dd, $J = 8.8, 2.7$		6.66, dd, $J = 8.1, 1.9$
	5 H _{Ar}	6.81 d, $J = 7.7$	6.86, d, $J = 7.9$	6.84, m	6.84, d, $J = 8.6$	6.86, d, $J = 8.0$	6.85, d, $J = 8.0$
	OCH ₃	3.73, s	3.82, s	3.81, s	3.81, s	3.81, s	3.81, s
	OH	5.18, s	4.64, s	N.D	N.D	4.73, s	N.D

N.D. No detectado

5. CONCLUSIONES

Con base a los objetivos propuestos para el siguiente trabajo de grado se pudo concluir:

- Fue posible la implementación de una metodología “*one-pot*” sencilla y eficiente para la generación de las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **1-7** y **10-16** a partir de *N*-bencilanilinas sustituidas, formaldehído y propenilbencenos (Isoeugenol y *trans*-anetol) a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica [4⁺+2] catalizado por ácido clorhídrico, con rendimientos de reacción de buenos a excelentes y con elevada regio- y diastereoselectividad.
- La metodología de síntesis implementada hacia la generación de las respectivas tetrahidroquinolinas polisustituidas estuvo acorde con los principios de la química verde, disminuyendo los tiempos de reacción, evitando el uso de catalizadores tóxicos para el medio ambiente y evitando la generación de subproductos, representados en gastos de solvente para la purificación.
- La comparación directa de los disolventes usados para la optimización de la reacción imino Diels-Alder catiónica [4⁺+2] mostró la efectividad del acetonitrilo (CH₃CN) como disolvente, sin embargo vale la pena resaltar el interesante resultado obtenido en un medio de reacción acuoso, lo cual, le da a la metodología una mayor conexión con la química sostenible.
- La metodología implementada mostró baja efectividad hacia la formación de tetrahidroquinolinas cuando se utilizaron *N*-bencilanilinas *o*-sustituidas, afirmando que la influencia de los sustituyentes en posición *orto* genera diversos subproductos.

- Se sintetizaron las respectivas *trans*-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **19-30** a partir de las *trans*-*N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **1-7** y **10-16** precursoras, vía reacción de desbencilación catalítica mediada por paladio soportado sobre carbono (Pd/C, 10% mol), con buenos rendimientos y menores tiempos de reacción que los reportados previamente.
- Se logró caracterizar las tetrahidroquinolinas sintetizadas mediante las técnicas espectroscópicas propuestas y a su vez, se logró establecer la estereoquímica de los compuestos mediante el análisis riguroso de los espectros de resonancia magnética nuclear obtenidos y los datos de difracción de rayos X de monocristal, estableciendo la disposición *trans* de los sustituyentes en C3/C4.
- Se obtuvieron muestras significativas para la posterior evaluación de su potencial bioactividad contra los parásitos, *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi* causantes de las enfermedades de chagas y leishmaniasis.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Wiesner, J.; Ortmann, R.; Joma, H.; Schlitzer, M. "New Antimalarial Drugs". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *43*, 5274-5293.
2. Fournet, A.; Hocquemiller, R.; Roblot, f.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J.; "Les Chimanines, Nouvelles Quinoleines Substituees en 2, Isolees d'Une Plante Bolivienne a Antiparasitarie: Galipea longiflora". *J. Nat. Prod.* **1993**, *56* 1547-1552.
3. Fotie, J.; Kaiser, M.; Delfin, D. A.; Manley, J.; Reid, C. S.; Paris J.-M.; Wenzelr, T.; Maes, L.; Mahaseanan K. V.; Li, C.; Werbovetz, K. A. "Antitrypanosomal Activity of 1,2-dihydroquinolin-6-ols and their ester derivatives" *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 966-982.
4. Loiseau, P. M.; Grupta, S.; Verma, A.; Srivastava, S.; Puri, S. K.; Sliman, F.; Normand-bayle, M.; Desmaele, D. "Invitro activites of new 2-substituted quinolines against *Lishmania donovani*". *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011** *55*, 1777-1780.
5. Kraus, j. M.; Verlide, C. L. M. J.; Karimi, M.; Lespesheva, G. I.; Gelb, M. H.; Buckner, F. S. "Rational modification of a candidate cancer drug for use against Chagas disease", *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1639-1647.
6. Omura, S.; Nakagawa, A. "Structure of Virantmycin, A Novel Antiviral Antibiotic". *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2199-2202.
7. Keck, D.; Vanderheiden, S.; Bräse, S. "A Formal Total Synthesis of Virantmycin: A Modular Approach towards Tetrahydroquinoline Natural Products". *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4916-4923.
8. Kim, W. G.; Kim, J-P.; Yoo, I.-D. "Benzastatins A, B, C and D: New free radical scavengers from *Streptomyces Nitrosporeus* 30643. Part 2. Structure determination". *J Antibiot.* **1996**, *49*, 26-30.
9. Kouznetsov, V.; Palma, A. "Las iminas, Sustratos versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados". *UIS, Bucaramanga*, **2000**, 118-119.

10. Smirnova, T. A.; Gavrilov, M. Y.; Nazmetdinov, F. Y.; Kolla, V. E.; Kon'shin, M. E. "2-Chloro-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acid 5-nitrofurfurylidene hydrazide having antibacterial activity". *Pharm. Chem. J.* **1999**, *33*, 370-371.
11. Oshiro, Y.; Sakurai, Y.; Sato, S.; Kurahashi, N.; Tanaka, T.; Kikuchi, T.; Tottori, K.; Uwahodo, Y.; Miwa, T.; Nishi, T. "3,4-Dihydro-2(1H)-quinolinone as a Novel Antidepressant Drug: Synthesis and Pharmacology of 1-[3-[4-(3-Chlorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]-3,4-dihydro-5-methoxy-2(1H)-quinolinone and Its Derivatives". *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 177-189
12. Javest, R.; Berge, J.; Berry, V.; Boyd, H.; Brown, M.; Elder, J.; Forrest, A.; Gentry, D.; Hibbs, M.; Jaworski, D.; O'hanlon, P.; Pope, A.; Rittenhouse, S.; Sheppard, R.; Slater-Radosti, C.; Worby, A. "Nanomolar Inhibitors of Staphylococcus aureus Methionyl tRNA Synthetase with potent Antibacterial Activity against Gram-Positive Pathogens". *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1959-1962.
13. Gouault, N.; Martin-Chouly, C. A. E.; Lugnier, C.; Cupif, J.-F.; Tonnelier, A.; Feger, F.; Lagente, V.; David, M. "Solid-phase synthesis and evaluation of libraries of substituted 4,5-dihydropyridazinones as vasodilator agents". *J. Pharm. Pharmacol.* **2004**, *56*, 1029-1037.
14. Romero Arnold, Construcción efectiva de nuevas moléculas quinolinicas y benzofuranicas vía reacciones de cicloadición [4+2] y [3+2] a partir de materias primas renovables. Bucaramanga, 2010, trabajo de postgrado (Química), Universidad Industrial de Santander.
15. Romero Bohorquez, A. R.; Rivero, E.; Patricia, M.; Leal, S.; Kouznetsov, V. V. "In Vitro Activity Against Trypanosoma cruzi and Leishmania chagasi Parasites of 2,4-Diaryl 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives". *Lett. Drug. Des. Discov.* **2012**, *9*, 802.
16. Fonseca-Berzal, Cristina.; Merchan Diego, R.; Romero Bohorquez A. R.; Escario J. A.; Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A., "Selective activity of 2,4-diaryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines on Trypanosoma cruzi epimastigotes and

- amastigotes expressing β -galactosidase". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4851-4856.
17. Sridharan, V.; Padmakar, A.; Suryavanshi.; Menéndez, J. C. "Advances in the chemistry of tetrahydroquinolines" *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7189-7190.
18. Vargas-Méndez, L. Y.; Kouznetsov, V. V. "An efficient synthesis of new 1-H-4'-methyl-3'.4'-dihydrospiro [piperidine-4,2'-(1'H)-quinoline] scaffolds". *Tetrahedron.* **2007**, *48*, 2509-2512.
19. Chen, W.; Lin, Z.; Ning, M.; Yang, C.; Yan, X.; Xie, Y.; Shen, X.; Wang, M-W. "Aza analogues of equol: Novel ligands for estrogen receptor β ". *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5828-5836.
20. Steinhagen, H.; Corey, E. "A Convenient and Versatile Route to Hydroquinolines by Inter- and Intramolecular Aza-Diels–Alder Pathways". *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1928-1931.
21. Katritzky, A. R.; Stanislaw, R.; Rachwal, B. "Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines" *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 15031-15070.
22. Simt, W.; Bochkov, A.; Caple, R. "Organic Synthesis: The Science Behind the Art". New York: *Royal Society of Chemistry.* **1998**, 178-182.
23. Yin, D.; Li, C.; Li, B.; Tao, L.; Yin, D. "High Regioselective Diels -Alder Reaction of Myrcene with Acrolein Catalyzed by Zinc-Containing Ionic Liquids". *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 137-142.
24. March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure". New York: *John Wiley & Sons.* *4^a Ed.* **1991**. 839-852.
25. Goldstein, E.; Beno, B.; Houk, K. N. "Density functional theory prediction of the relative energies and isotope effects for the concerted and stepwise mechanisms of the Diels-Alder reaction of butadiene and ethylene". *J. Am. Chem. Soc.* **1996**. *118*, 6036-6043.
26. Kametani, T.; Kasai, H. "Recent advances on the synthesis of quinoline skeleton by [4+2] cycloaddition reaction and its application to the natural products synthesis. *Studies in Natural Products Chemistry*". Vol. 3, *Stereoselective Synthesis (part B).* **1989**, 385-399.

27. Muhuhi, J.; 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.
28. Crousse, B.; Begué, J.; Bonnet-Delton, D. "Synthesis of 2-CF₃-tetrahydroquinoline and quinoline derivatives from CF₃-N-Aryl-aldimine". *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5009-5013.
29. Kouznetsov, V. V.; Romero Bohórquez, A. R.; Astudillo Saavedra.; Fierro, Medina, R. "An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines base don three component imino Diels-Alder reaction". *Mol. Divers.* **2006**, *10*, 29-37.
30. Savitha, G.; Perumal, P. T. "An efficient one-pot synthesis of tetrahydroquinoline derivatives via an aza Diels–Alder reaction mediated by CAN in an aqueous medium and oxidation to heteroaryl quinolines". *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3589-3593.
31. (a) Kouznetsov, V. V.; Romero Bohórquez, A. R.; Doyle, M. P. "Cu(OTf)₂-Catalyzed Three-Component imino Diels-Alder reaction using propenylbenzenes: Synthesis of 2,4-diaryl tetrahydroquinolone derivatives". *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 5-11. (b) Kouznetsov, V. V.; Merchan, Diego R.; Romero Bohórquez, A. R. "PEG-400 as a green reaction médium for Lewis acid-proted cycloaddition reactions with Isoeugenol and Anethole". *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3097-3100. (c) Kouznetsov, V. V.; Romero Bohórquez, A. R.; Stashenko, E. E. "Three-Component imino Diels-Alder reaction with essential oil sedes of anise: generation of new tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8855-8860.
32. (a) Kouznetsov, V. V. "Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): Application to the synthesis of *N*-polyheterocycles and related alkaloids". *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 2721-2750. (b) Buonora, P.; Oslén, J. –C.; Oh, T. "Recent developments in imino Diels-Alder". *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099-6138.
33. (a) Sauer, J.; Sustmann. "Mechanistic aspects of Diels-Alder reaction: A critical survey". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779-807. (b) Katritzky, A.;

- Rachwal, B.; Rachwal, S. "Additions of 1-(aminomethyl)-1-benzotriazol to Enaminas, and Vinyl Ethers: Novel Routes to 1,3-diamines and Tetrahydroquinolines". *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2543-2548.
34. Grieco, P. A.; Bahsas, Ali. "Role reversal in the cyclocondensation of cyclopentadiene with heterodienophiles derived from aryl amines and aldehydes: Synthesis of novel tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* **1998**, *29*, 5855-5858.
35. Posson, H.; Hurvois, J-P.; Moinet, C. "Imino Diels-Alder Reaction: Application to the Synthesis of Diverse Cyclopenta[c]quinoline Derivatives". *Synlett.* **2000**, 209-212.
36. Katritzky, A; Rachwal, B.; Rachwal, S. "Reactions of N-alkyl-N-phenyl-1H-benzotriazole-1-methanamines with N-Vinylamides and N-Vinylcarbazole. A Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino) tetrahydroquinolines". *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3993-4001.
37. Katritzky, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. "Additions of 1-(Aminomethyl)benzotriazol to Enaminas, and Vinyl Ethers: Novel Routes to 1,3-Diamines and Tetrahydroquinolines". *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 812-813.
38. Katritzky, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. "A Versatile Method for the preparation of Substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolines". *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7631-7640.
39. Chen, R.; Qian, C. "One-pot synthesis of tetrahydroquinolines catalyzed by Dy(OTf)₃ in aqueous solution". *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2543-2548.
40. Yang, X.; Xi, C.; Jiang, Y. "CuCl₂-catalyzed One-pot Formation of Tetrahydroquinolines and Vinyl Ethers in the Presence of *t*-butylhydroperoxyde". *Molecules* **2006**, *11*, 978-987.
41. Romero Bohórquez, A. R.; Kouznetsov, V. V. "An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-methyltetrahydroquinolines from *N*-benzylanilines and Propenylbenzenes through cationic imino Diels-alder Reaction". *Synlett.* **2010**, *6*, 970-972.

42. (a) Kim, Y.; Shin, E-K.; Beak, P.; Park, Y-S. "Asymmetric Syntheses of 3,4-Substituted Tetrahydroquinoline Derivatives by (-)-Sparteine-Mediated Dynamic Thermodynamic Resolution of 2-(α -Lithiobenzyl)-*N*-pivaloylaniline". *Synthesis* **2006**, 3805-3808. (b) Gogte, V. N.; Mukhedkar, V. A.; Nanaky, H. M-El.; Salama, M. A.; Tilak. B. D. *Ind. J. Chem.* **1974**, 12, 1234. (c) Katritzky, A. B.; Nichols, D. A.; Qi, M.; Yang, B. "Lewis Acid Assisted Reactions of *N*-(α -Aminoalkyl)benzotriazoles and Unactivated Alkenes for the Facile Synthesis of 4-, 2,4-, and 3,4-Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines". *J. Heterocyclic. Chem.* **1997**, 34, 1259-1262.
43. Dehnhardt, C. M.; Espinal, Y.; Venkatesan A. M. "Practical One-Pot Procedure for the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines by the Imino-Diels-Alder Reacción". *Synth. Commun.* **2008**, 38, 796-802.
44. Desrat, S.; van de Weghe, Pierre. "Intramolecular Imino Diels-Alder Reaction: Progress toward the Synthesis of Uncialamycin". *J. Org. Chem.* **2009**. 74, 6728-6734.
45. Pascual Ribelles, M.; Ramos T.; Menéndez, J. C. "Synthesis of Polysubstituted Functionalized Quinolines through a Metal-Free Domino Process Involving A C₄-C₃ Functional Group Rearrangement". *Org. Lett.* **2012**, 14, 6, 1402-1404.
46. Fadel, F.; Titouani, S. L.; Soufiaoui, M.; Ajamay, H.; Mazzah, A. "Synthesis of new tetrahydroquinoline and quinoline derivatives by Aza-Diels-Alder reaction followed by aromatization" *Tetrahedron Lett.* **2004** 45, 5905-5908.
47. Vicente-Garcia, Esther.; Ramón, R.; Preciado. S.; Lavilla, R. "Multicomponent reaction acces to complex quinolinas via oxidation of the Povarov adducts". *Beilstein. J. Org. Chem.* **2011**. 7, 980-987.

BIBLOGRAFÍA

BUONORA, P.; Oslen, J. -C.; Oh, T. "Recent developments in imino Diels-Alder". *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099-6138.

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

CHEN, W.; Lin, Z.; Ning, M.; Yang, C.; Yan, X.; Xie, Y.; Shen, X.; Wang, M-W. "Aza analogues of equol: Novel ligands for estrogen receptor β ". *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5828-5836.

CROUSSE, B.; Begué, J.; Bonnet-Delton, D. "Synthesis of 2-CF₃-tetrahydroquinoline and quinoline derivatives from CF₃-N-Aryl-aldimine". *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5009-5013.

DEHNHARDT, C. M.; Espinal, Y.; Venkatesan A. M. "Practical One-Pot Procedure for the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines by the Imino-Diels-Alder Reacción". *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 796-802.

DESRAT, S.; van de Weghe, Pierre. "Intramolecular Imino Diels-Alder Reaction: Progress toward the Synthesis of Uncialamycin". *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6728-6734.

FADEL, F.; Titouani, S. L.; Soufiaoui, M.; Ajamay, H.; Mazzah, A. "Synthesis of new tetrahydroquinoline and quinoline derivatives by Aza-Diels-Alder reaction followed by aromatization" *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5905-5908.

FONSECA-Berzal, Cristina.; Merchan Diego, R.; Romero Bohorquez A. R.; Escario J. A.; Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A., "Selective activity of 2,4-diaryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines on Trypanosoma cruzi epimastigotes and amastigotes expressing β -galactosidase". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4851-4856.

FOTIE, J.; Kaiser, M.; Delfin, D. A.; Manley, J.; Reid, C. S.; Paris J.-M.; Wenzelr, T.; Maes, L.; Mahaseanan K. V.; Li, C.; Werbovetz, K. A. "Antitrypanosomal Activity

of 1,2-dihydroquinolin-6-ols and their ester derivatives” *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 966-982.

FOURNET, A.; Hocquemiller, R.; Roblot, f.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J.; “Les Chimainines, Nouvelles Quinoleines Substituees en 2, Isolees d’Une Plante Bolivienne a Antiparasitaire: Galipea longiflora”. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1547-1552.

GOGTE, V. N.; Mukhedkar, V. A.; Nanaky, H. M-El.; Salama, M. A.; Tilak. B. D. *Ind. J. Chem.* **1974**, *12*, 1234.

GOLDSTEIN, E.; Beno, B.; Houk, K. N. “Density functional theory prediction of the relative energies and isotope effects for the concerted and stepwise mechanisms of the Diels-Alder reaction of butadiene and ethylene”. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6036-6043.

GOUAULT, N.; Martin-Chouly, C. A. E.; Lugnier, C.; Cupif, J.-F.; Tonnelier, A.; Feger, F.; Lagente, V.; David, M. “Solid-phase synthesis and evaluation of libraries of substituted 4,5-dihydropyridazinones as vasodilator agents”. *J. Pharm. Pharmacol.* **2004**, *56*, 1029-1037.

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

JAVEST, R.; Berge, J.; Berry, V.; Boyd, H.; Brown, M.; Elder, J.; Forrest, A.; Gentry, D.; Hibbs, M.; Jaworski, D.; O’hanlon, P.; Pope, A.; Rittenhouse, S.; Sheppard, R.; Slater-Radosti, C.; Worby, A. “Nanomolar Inhibitors of Staphylococcus aureus Methionyl tRNA Synthetase with potent Antibacterial Activity against Gram-Positive Pathogens”. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1959-1962.

KAMETANI, T.; Kasai, H. “Recent advances on the synthesis of quinoline skeleton by [4+2] cycloaddition reaction and its application to the natural products synthesis.

Studies in Natural Products Chemistry". Vol. 3, Stereoselective Synthesis (part B). **1989**, 385-399.

KATRITZKY, A. R.; Stanislaw, R.; Rachwal, B. "Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines" *Tetrahedron*, **1996**, **52**, 15031-15070.

KATRITZKY, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. "Additions of 1-(aminomethyl)-1-benzotriazol to Enaminas, and Vinyl Ethers: Novel Routes to 1,3-diamines and Tetrahydroquinolines". *J. Org. Chem.* **1993**, **58**, 2543-2548.

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

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

KATRITZKY, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. "Reactions of N-alkyl-N-phenyl-1H-benzotriazole-1-methanamines with N-Vinylamides and N-Vinylcarbazole. A Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino) tetrahydroquinolines". *J. Org. Chem.* **1995**, **60**, 3993-4001.

KATRITZKY, A. B.; Nichols, D. A.; Qi, M.; Yang, B. "Lewis Acid Assisted Reactions of N-(α -Aminoalkyl)benzotriazoles and Unactivated Alkenes for the Facile Synthesis of 4-, 2,4-, and 3,4-Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines". *J. Heterocyclic. Chem.* **1997**, **34**, 1259-1262.

KECK, D.; Vanderheiden, S.; Bräse, S. "A Formal Total Synthesis of Virantmycin: A Modular Approach towards Tetrahydroquinoline Natural Products". *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4916-4923.

KIM, W. G.; Kim, J-P.; Yoo, I.-D. "Benzastatins A, B, C and D: New free radical scavengers from *Streptomyces Nitrosporeus* 30643. Part 2. Structure determination". *J. Antibiot.* **1996**, **49**, 26-30.

KIM, Y.; Shin, E-K.; Beak, P.; Park, Y-S. "Asymmetric Syntheses of 3,4-Substituted Tetrahydroquinoline Derivatives by (-)-Sparteine-Mediated Dynamic Thermodynamic Resolution of 2-(α -Lithiobenzyl)-N-pivaloylaniline". *Synthesis* **2006**, 3805-3808.

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

KOUZNETSOV, V. V.; Romero Bohórquez, A. R.; Doyle, M. P. "Cu(OTf)₂-Catalyzed Three-Component imino Diels-Alder reaction using propenylbenzenes: Synthesis of 2,4-diaryl tetrahydroquinolone derivatives". *Lett. Org. Chem.* **2011**, 8, 5-11.

KOUZNETSOV, V. V.; Merchan, Diego R.; Romero Bohórquez, A. R. "PEG-400 as a green reaction médium for Lewis acid-protected cycloaddition reactions with Isoeugenol and Anethole". *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3097-3100.

KOUZNETSOV, V. V.; Romero Bohórquez, A. R.; Stashenko, E. E. "Three-Component imino Diels-Alder reaction with essential oil sedes of anise: generation of new tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8855-8860.

KOUZNETSOV, V. V.; Romero Bohórquez, A. R.; Astudillo Saavedra.; Fierro, Medina, R. "An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines base don three component imino Diels-Alder reaction". *Mol. Divers.* **2006**, 10, 29-37.

KOUZNETSOV, V.; Palma, A. "Las iminas, Sustratos versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados". UIS, Bucaramanga, **2000**, 118-119.

KRAUS, j. M.; Verlide, C. L. M. J.; Karimi, M.; Lespesheva, G. I.; Gelb, M. H.; Buckner, F. S. "Rational modification of a candidate cancer drug for use against Chagas disease", *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1639-1647.

LOISEAU, P. M.; Gupta, S.; Verma, A.; Srivastava, S.; Puri, S. K.; Sliman, F.; Normand-bayle, M.; Desmaele, D. "Invitro activites of new 2-substituted quinolines against Lishmania donovani". *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 1777-1780.

MARCH, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure". New York: John Wiley & Sons. 4^a Ed. **1991**. 839-852.

MUHUI, J.; 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.

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

OSHIRO, Y.; Sakurai, Y.; Sato, S.; Kurahashi, N.; Tanaka, T.; Kikuchi, T.; Tottori, K.; Uwahodo, Y.; Miwa, T.; Nishi, T. "3,4-Dihydro-2(1H)-quinolinone as a Novel Antidepressant Drug: Synthesis and Pharmacology of 1-[3-[4-(3-Chlorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]-3,4-dihydro-5-methoxy-2(1H)-quinolinone and Its Derivatives". *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 177-189

PASCUAL Ribelles, M.; Ramos T.; Menéndez, J. C. "Synthesis of Polysubstituted Functionalized Quinolines through a Metal-Free Domino Process Involving A C4-C3 Functional Group Rearrangement". *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6, 1402-1404.

POSSON, H.; Hurvois, J-P.; Moinet, C. "Imino Diels-Alder Reaction: Application to the Synthesis of Diverse Cyclopenta[c]quinoline Derivatives". *Synlett.* **2000**, 209-212.

ROMERO Arnold, Construcción efectiva de nuevas moléculas quinolinicas y benzofuranicas vía reacciones de cicloadición [4+2] y [3+2] a partir de materias primas renovables. Bucaramanga, 2010, trabajo de postgrado (Química), Universidad Industrial de Santander.

ROMERO Bohorquez, A. R.; Rivero, E.; Patricia, M.; Leal, S.; Kouznetsov, V. V. "In Vitro Activity Against Trypanosoma cruzi and Leishmania chagasi Parasites of 2,4-Diaryl 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives". *Lett. Drug. Des. Discov.* **2012**, *9*, 802.

ROMERO Bohórquez, A. R.; Kouznetsov, V. V. "An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-methyltetrahydroquinolines from N-benzylanilines and Propenylbenzenes through cationic imino Diels-alder Reaction". *Synlett.* **2010**, *6*, 970-972.

SAUER, J.; Sustmann. "Mechanistic aspects of Diels-Alder reaction: A critical survey". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779-807.

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

SIMT, W.; Bochkov, A.; Caple, R. "Organic Synthesis: The Science Behind the Art". *New York: Royal Society of Chemistry.* **1998**, 178-182.

SMIRNOVA, T. A.; Gavrilov, M. Y.; Nazmetdinov, F. Y.; Kolla, V. E.; Kon'shin, M. E. "2-Chloro-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acid 5-nitrofurfurylidene hydrazide having antibacterial activity". *Pharm. Chem. J.* **1999**, *33*, 370-371.

SRIDHARAN. V.; Padmakar. A.; Suryavanshi.; Menéndez, J. C. "Advances in the chemistry of tetrahydroquinolines" *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7189-7190.

STEINHAGEN, H.; Corey, E. "A Convenient and Versatile Route to Hydroquinolines by Inter- and Intramolecular Aza-Diels–Alder Pathways". *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1928-1931.

VARGAS-Méndez, L. Y.; Kouznetsov, V. V. "An efficient synthesis of new 1-H-4'-methyl-3'.4'-dihydrospiro [piperidine-4,2'-(1'H)-quinoline] scaffolds". *Tetrahedron*. **2007**, *48*, 2509-2512.

VICENTE-Garcia, Esther.; Ramón, R.; Preciado. S.; Lavilla, R. "Multicomponent reaction acces to complex quinolinas via oxidation of the Povarov adducts". *Beilstein. J. Org. Chem.* **2011**. *7*, 980-987.

WIESNER, J.; Ortmann, R.; Joma, H.; Schlitzer, M. "New Antimalarial Drugs". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *43*, 5274-5293.

YANG, X.; Xi, C.; Jiang, Y. "CuCl₂-catalyzed One-pot Formation of Tetrahydroquinolines and Vinyl Ethers in the Presence of t-butylhydroperoxyde ". *Molecules* **2006**, *11*, 978-987.

YIN, D.; Li, C.; Li, B.; Tao, L.; Yin, D. "High Regioselective Diels -Alder Reaction of Myrcene with Acrolein Catalyzed by Zinc-Containing Ionic Liquids". *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 137-142.

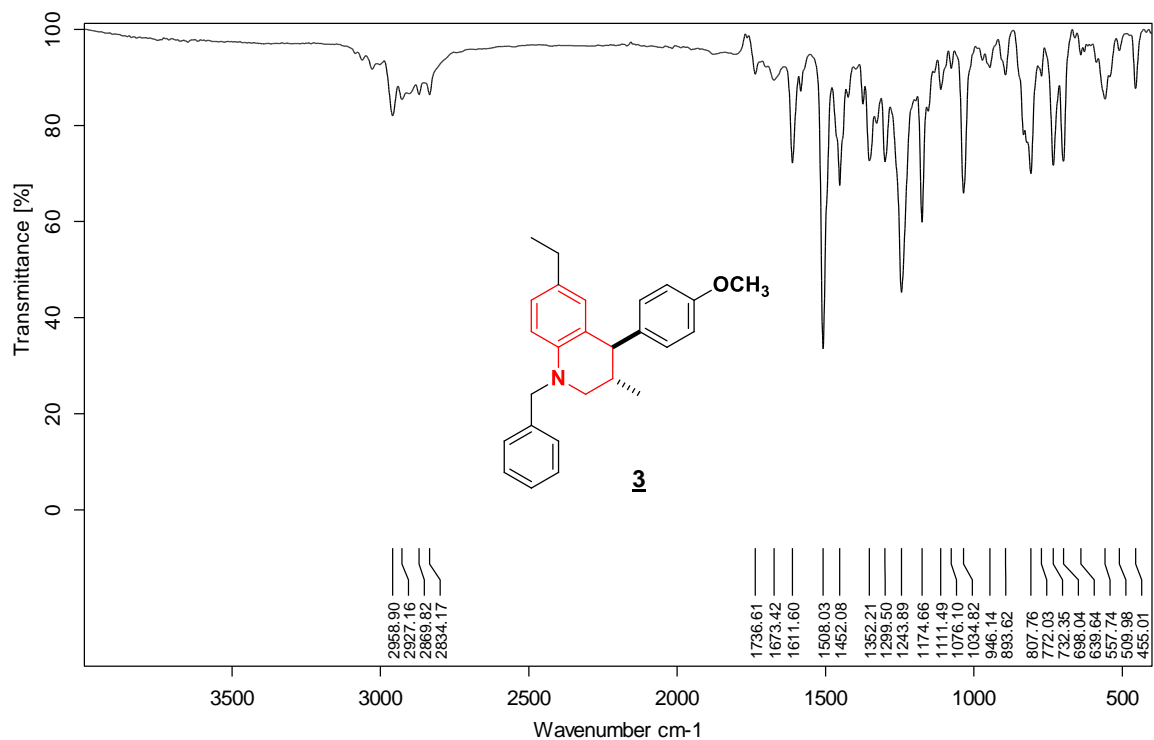
ANEXOS

ANEXOS A-F

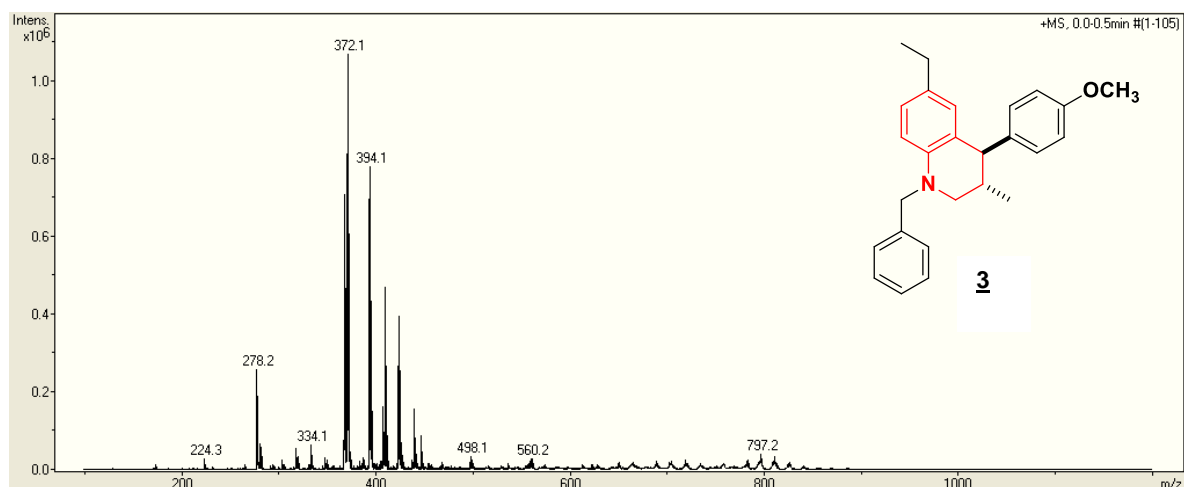
Información espectral relacionada con los derivados *N*-bencil-4-Aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos 3,4-disustituidos 3, 6, 7, 12, 15 y 16.

Anexo A. Espectros relacionados con el compuesto tetrahydroquinolínico **3**.

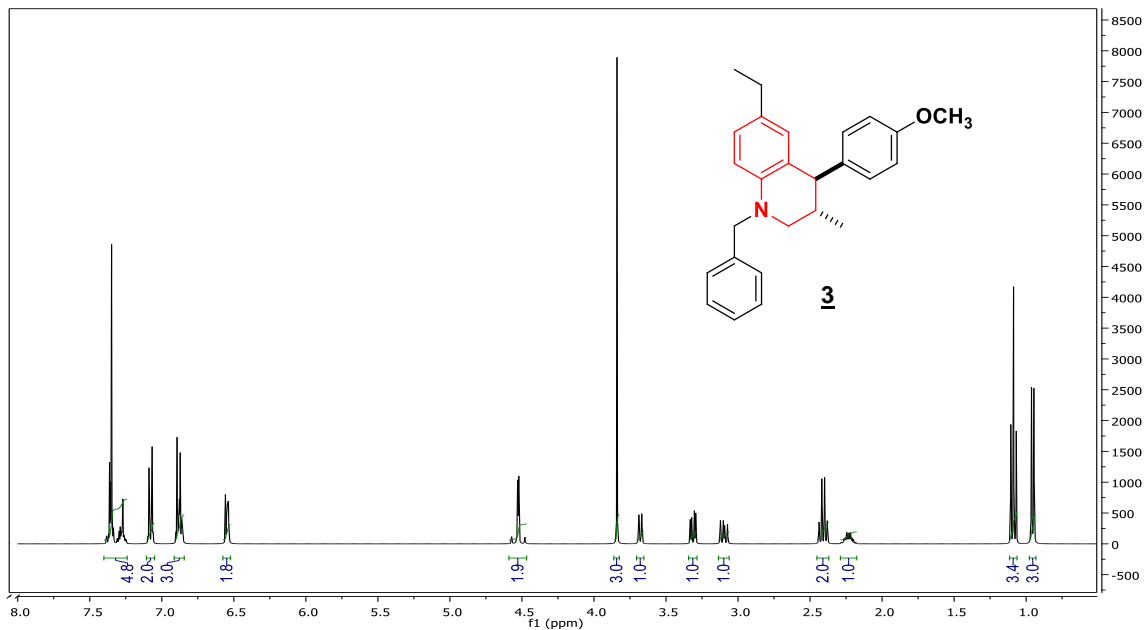
Anexo A-1. Espectro infrarrojo de la *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3**.



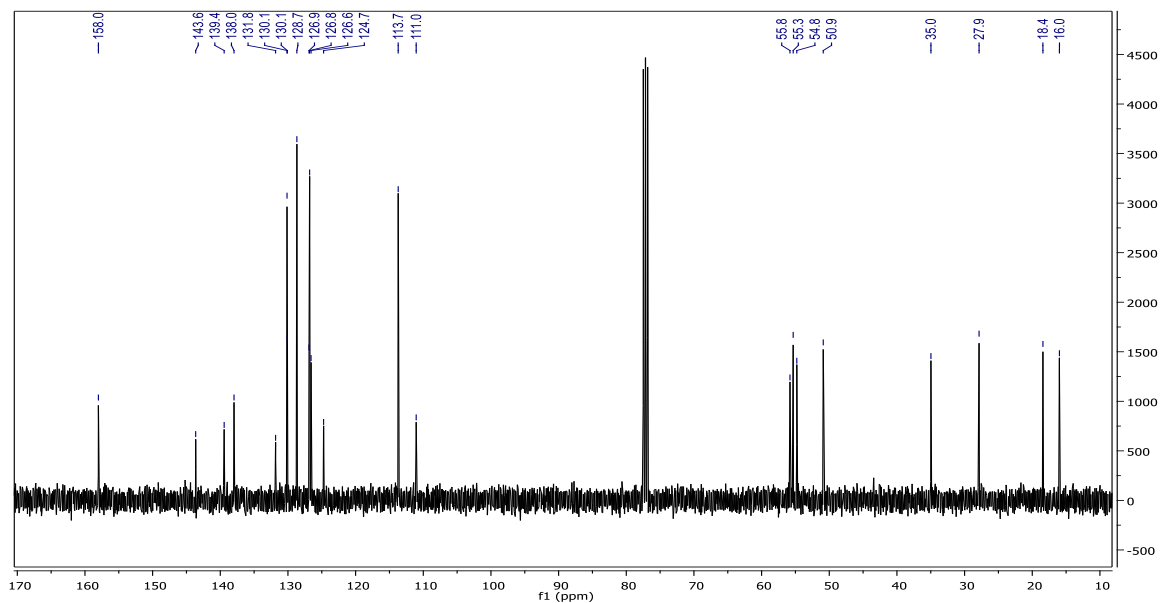
Anexo A-2. Espectro de masas (ESI-IT) de la *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3**.



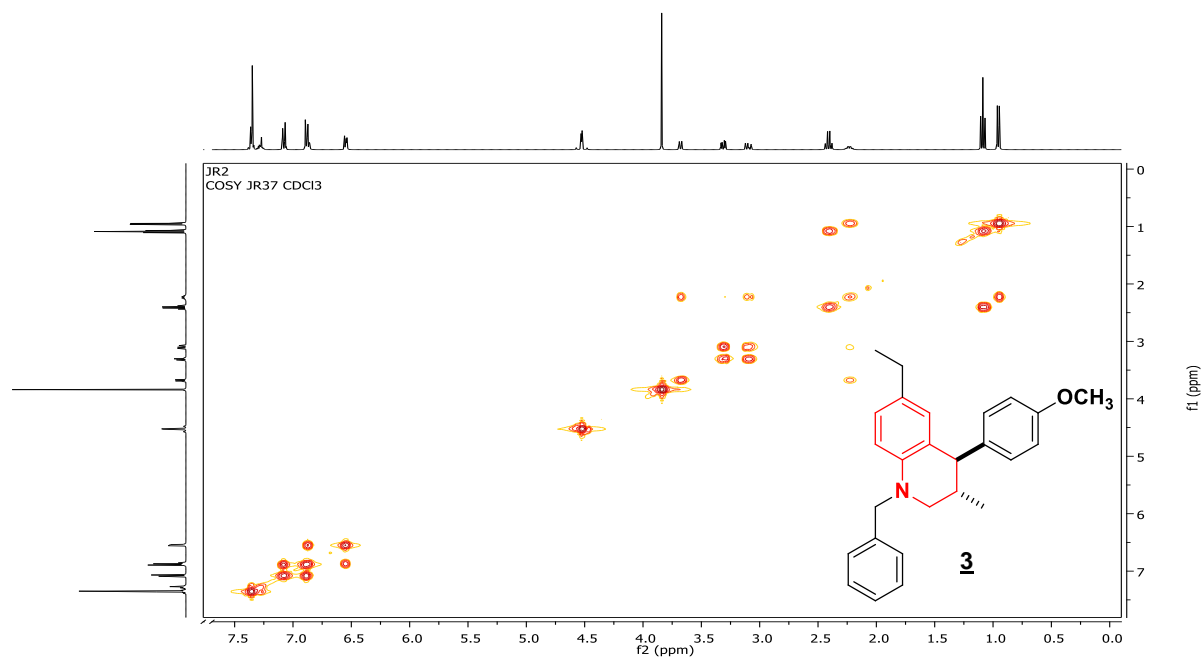
Anexo A-3. Espectro de ^1H -RMN de la *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3**.



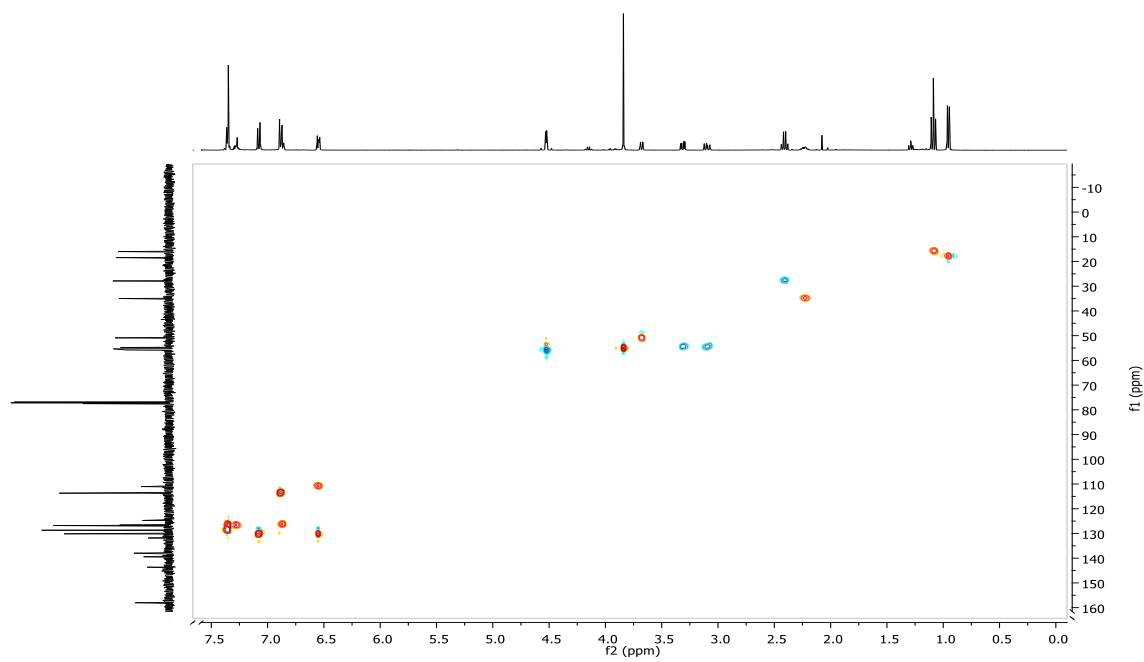
Anexo A-4. Espectro de ^{13}C -RMN de la *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3**.



Anexo A-5. Espectro de ^1H -RMN COSY la *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3**.

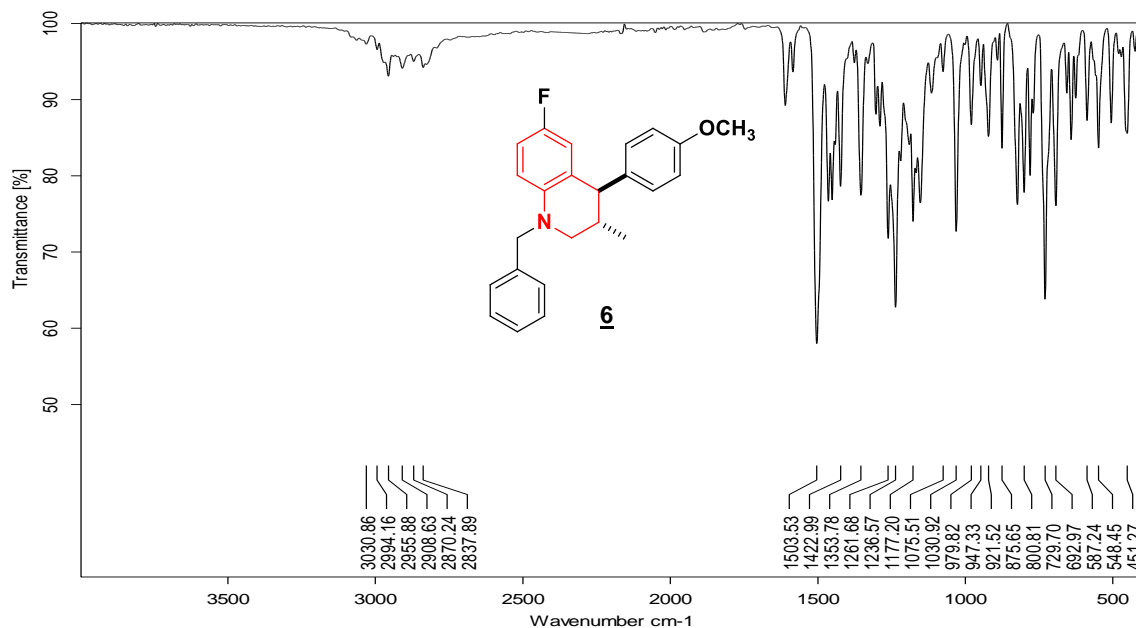


Anexo A-6. Espectro de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -RMN HSQC de la *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3**.

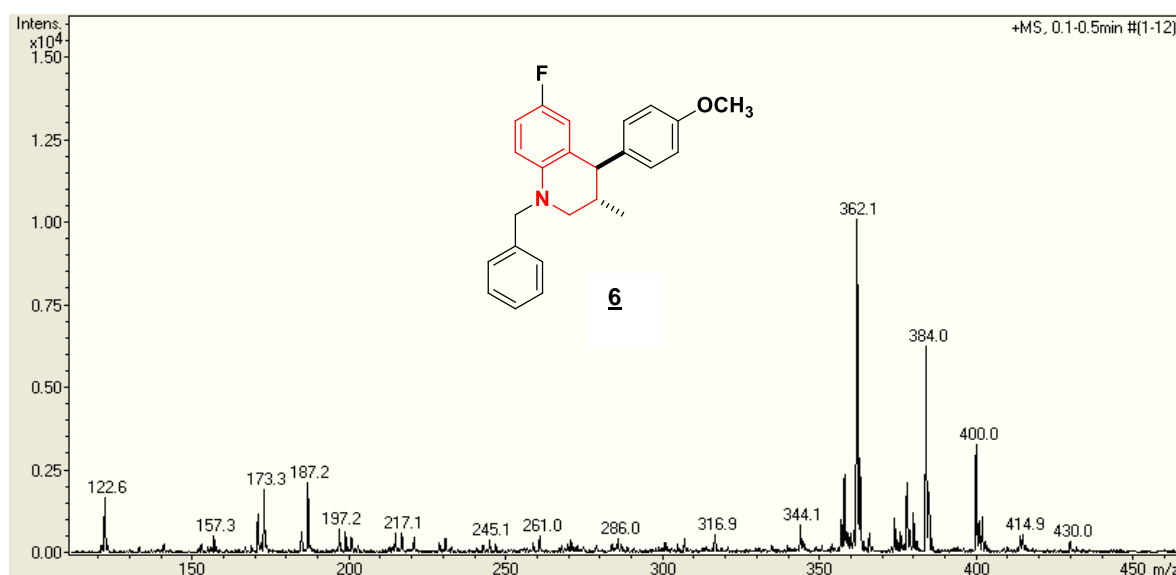


Anexo B. Espectros relacionados con el compuesto tetrahydroquinolínico **6**.

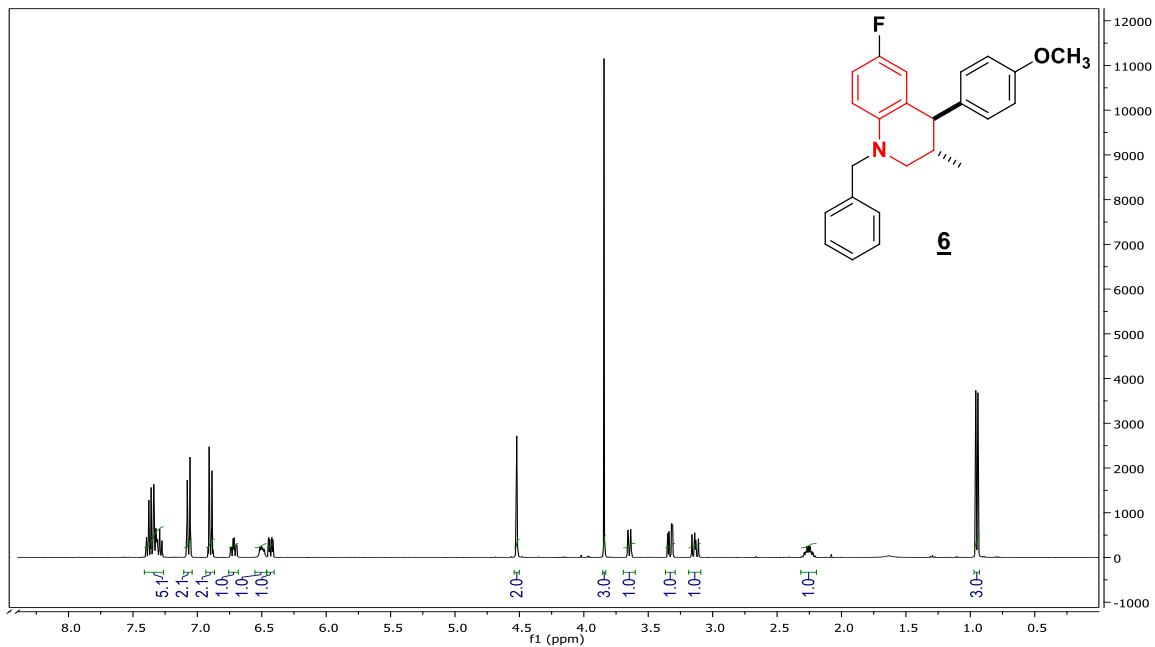
Anexo B-1. Espectro infrarrojo de la *trans*-*N*-bencil-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **6**.



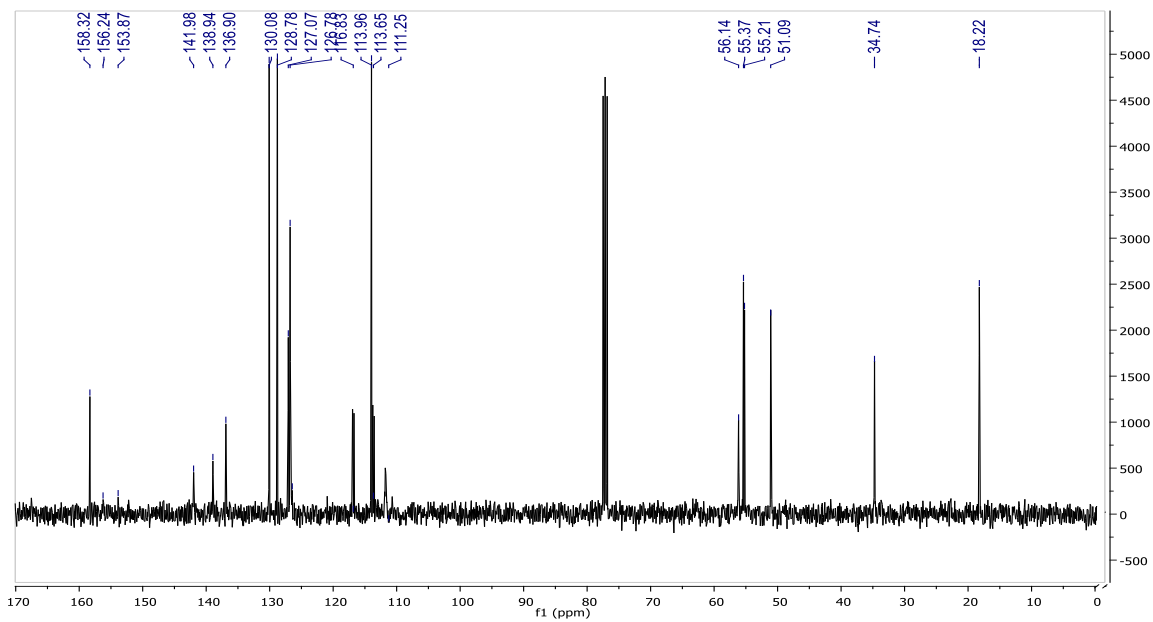
Anexo B-2. Espectro de masas (ESI-IT) de la *trans*-*N*-bencil-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **6**.



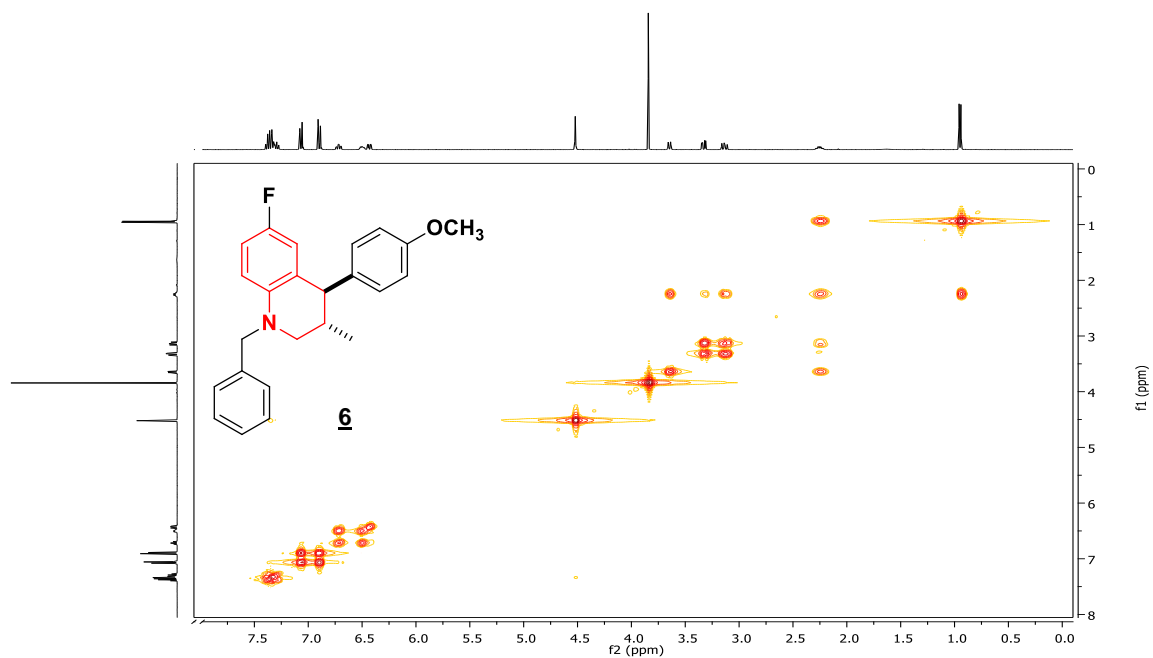
Anexo B-3. Espectro de ^1H -RMN de la *trans*-*N*-bencil-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **6**.



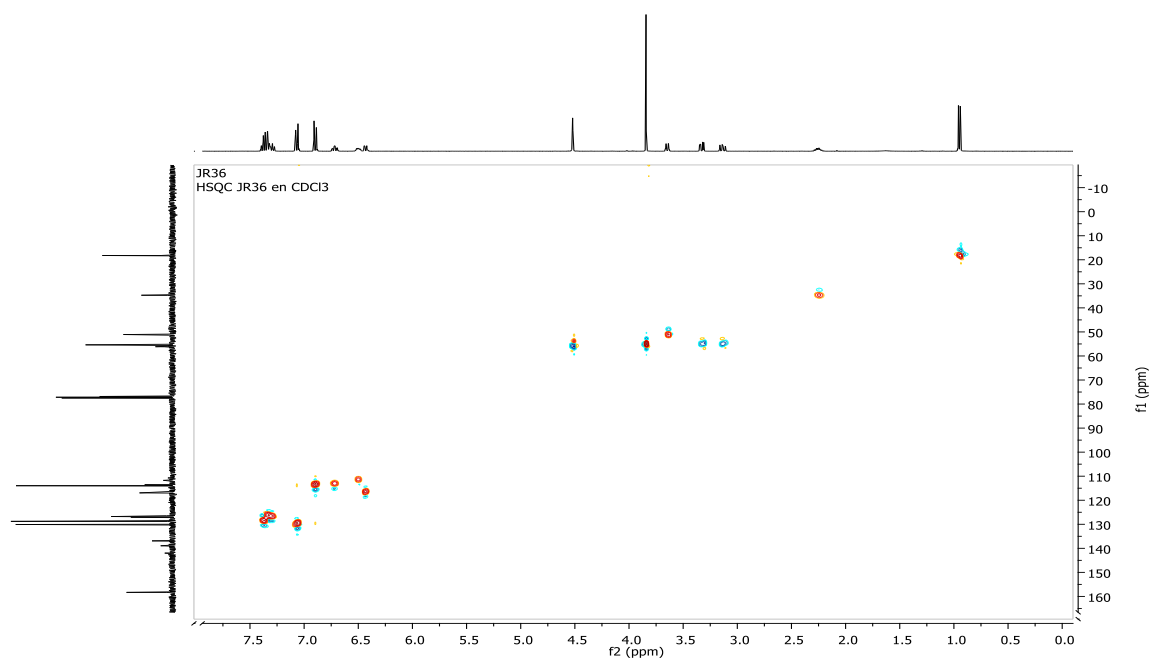
Anexo B-4. Espectro de ^{13}C -RMN de la *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **6**.



Anexo B-5. Espectro de ^1H -RMN COSY de la *trans*-*N*-bencil-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **6**.

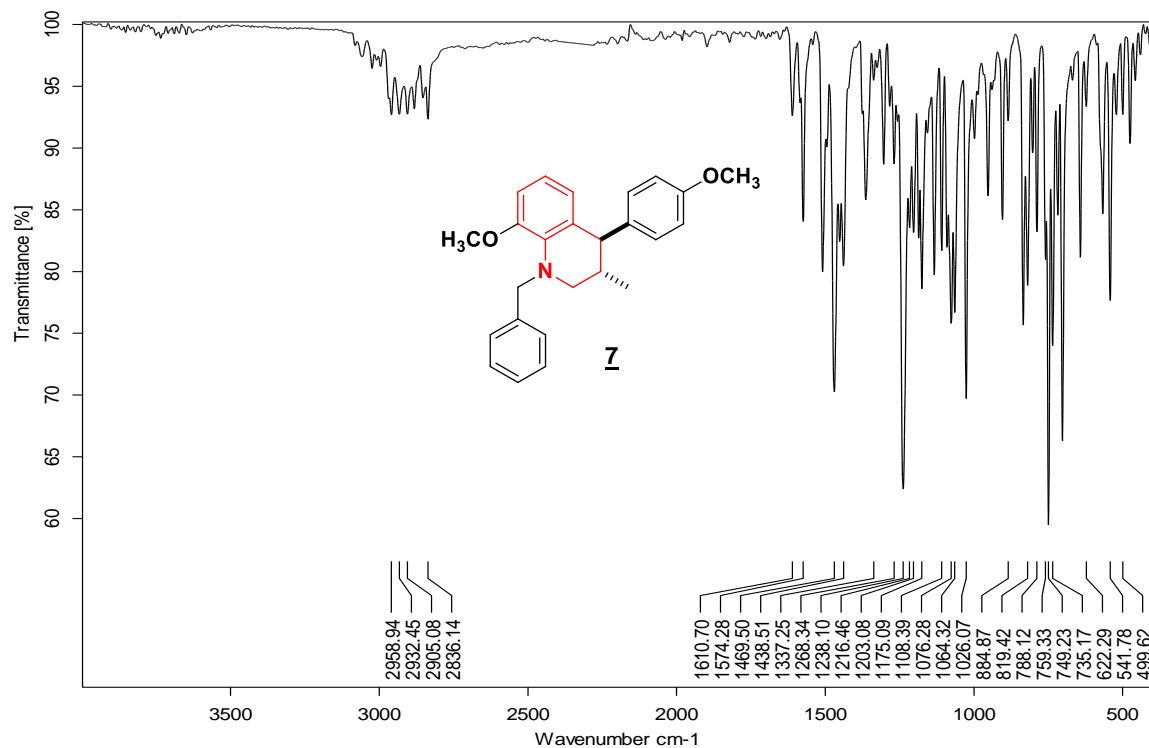


Anexo B-6. Espectro de ^1H ^{13}C -RMN HSQC de la *trans*-*N*-bencil-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **6**.

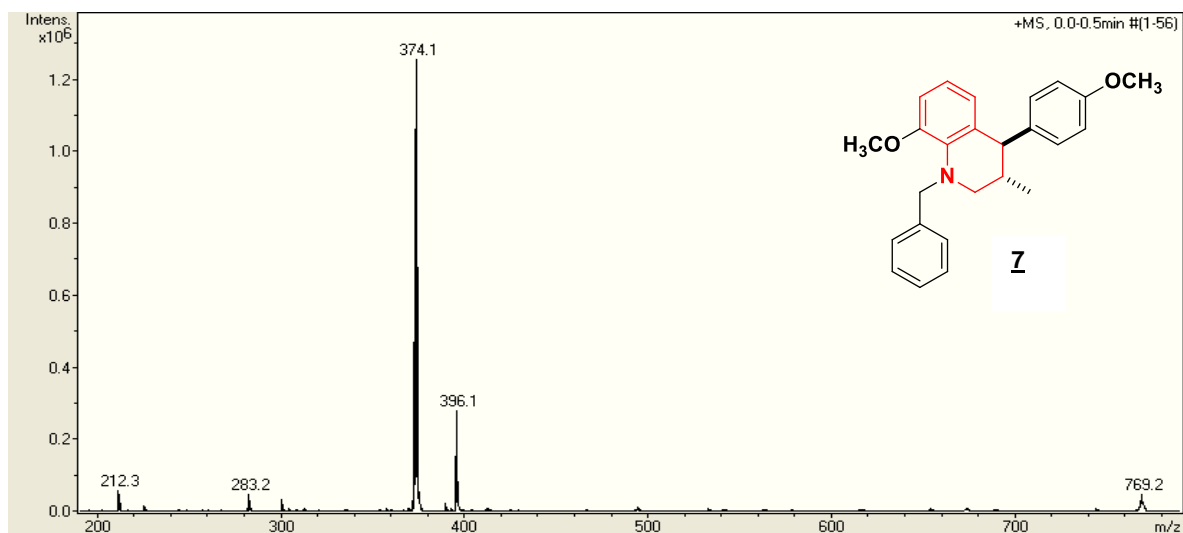


Anexo C. Espectros relacionados con el compuesto tetrahydroquinolínico **7**.

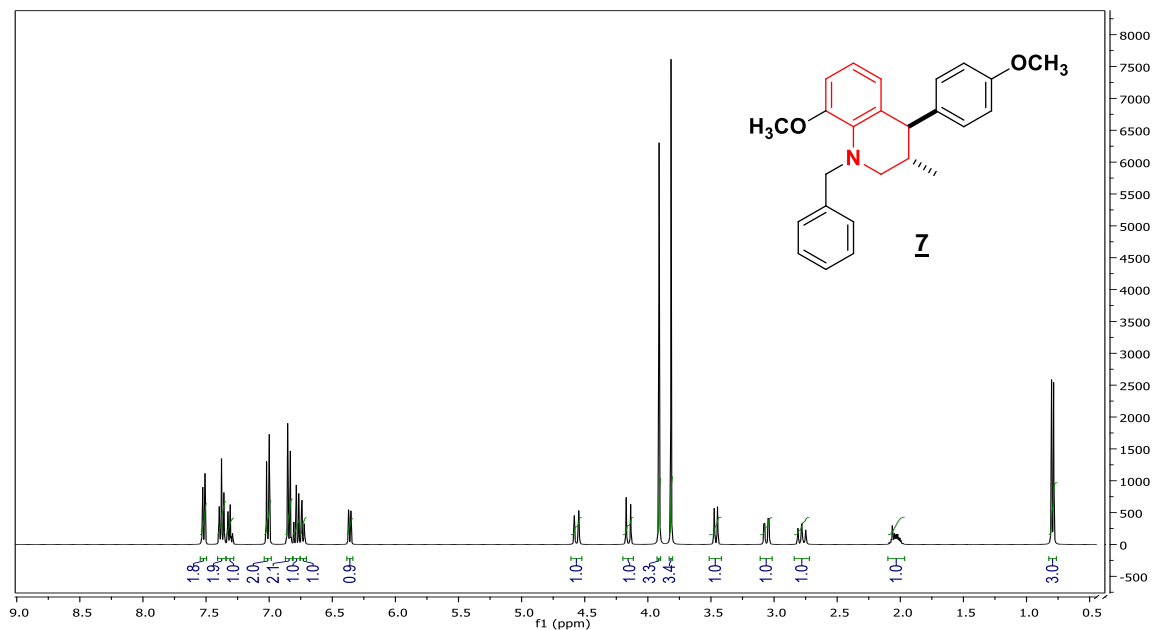
Anexo C-1. Espectro infrarrojo de la *trans*-*N*-bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7**.



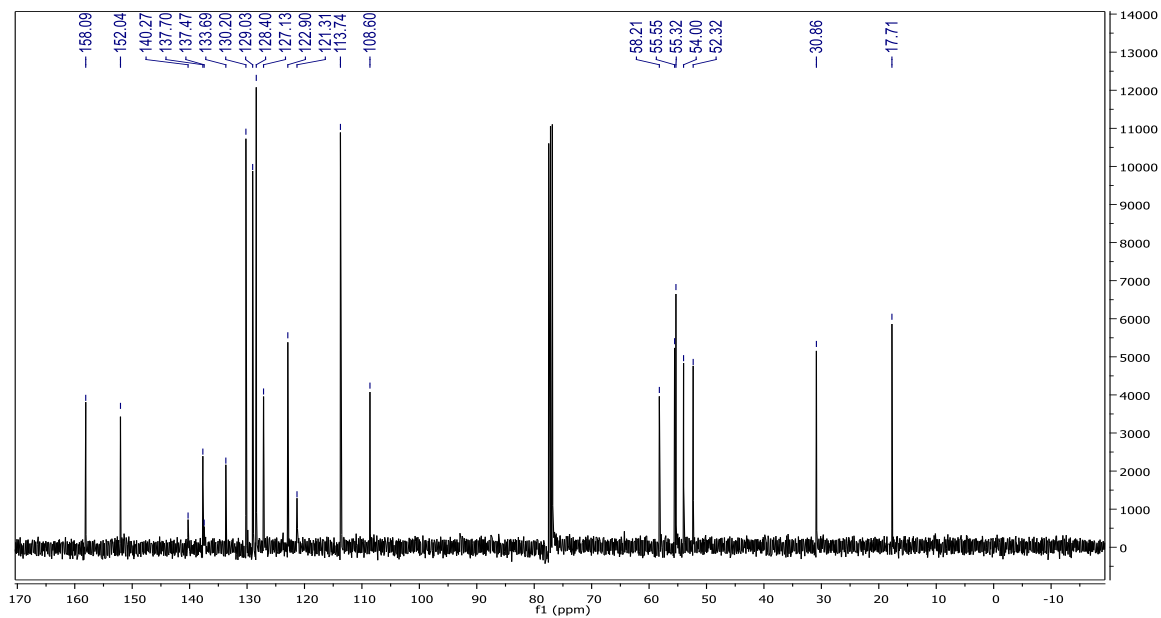
Anexo C-2. Espectro de masas (ESI-IT) de la *trans*-*N*-bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7**.



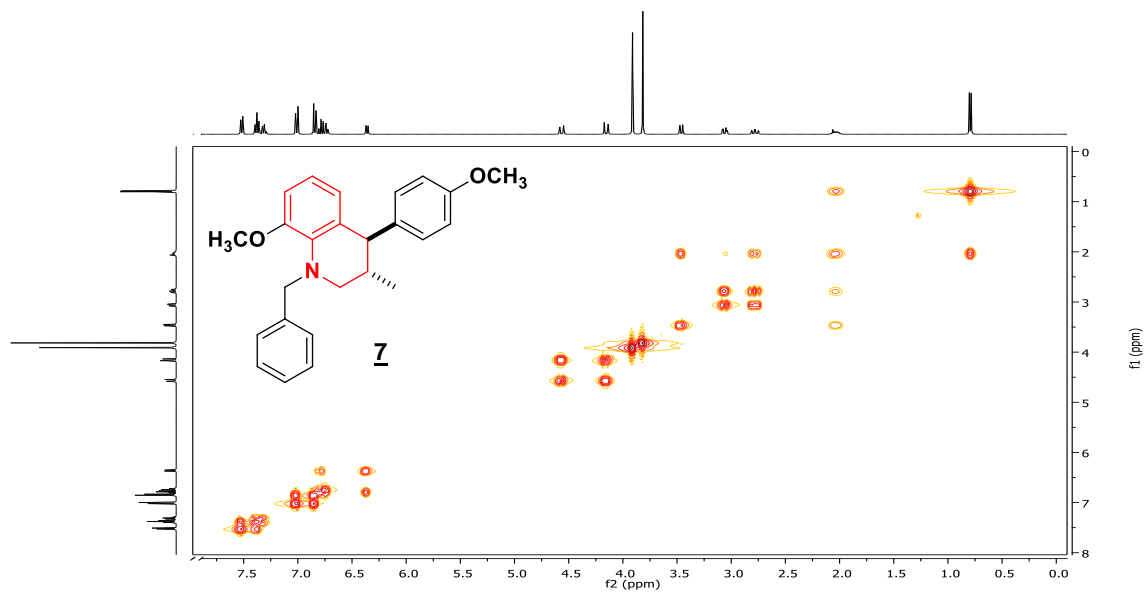
Anexo C-3. Espectro de ^1H -RMN de la *trans*-*N*-bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7**.



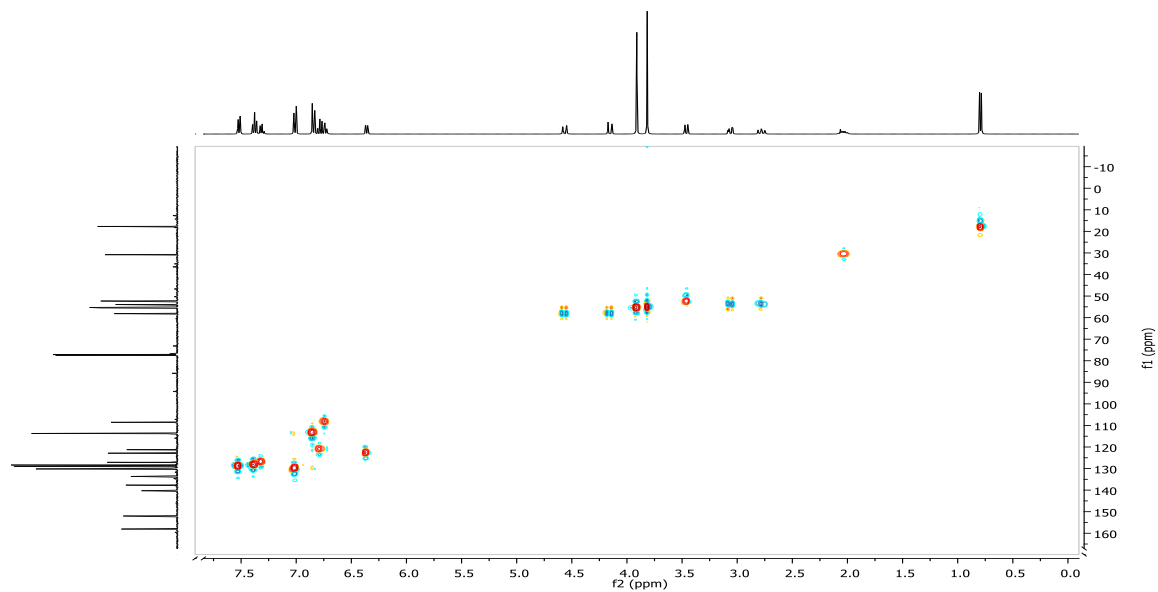
Anexo C-4. Espectro de ^{13}C -RMN de la *trans*-*N*-bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7**.



Anexo C-5. Espectro de $^1\text{H}^1\text{H}$ -RMN COSY de la *trans*-*N*-bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7**.

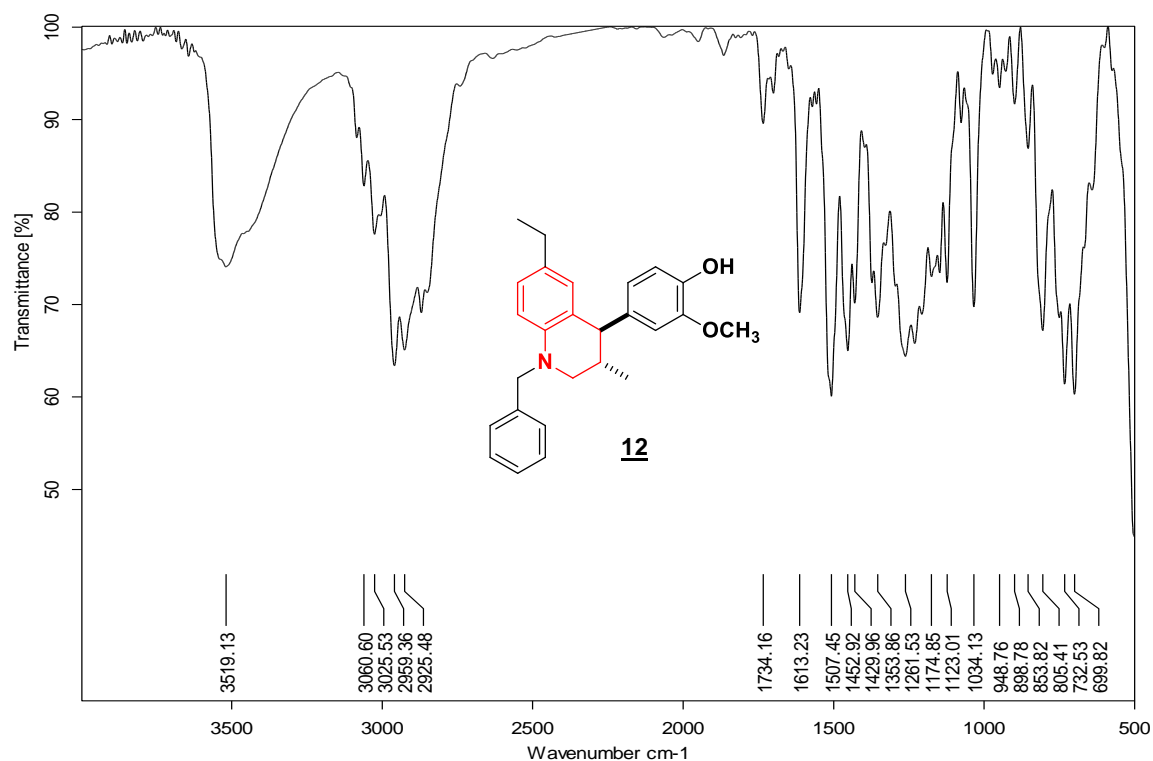


Anexo C-6. Espectro de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -RMN HSQC de la *trans*-*N*-bencil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7**.

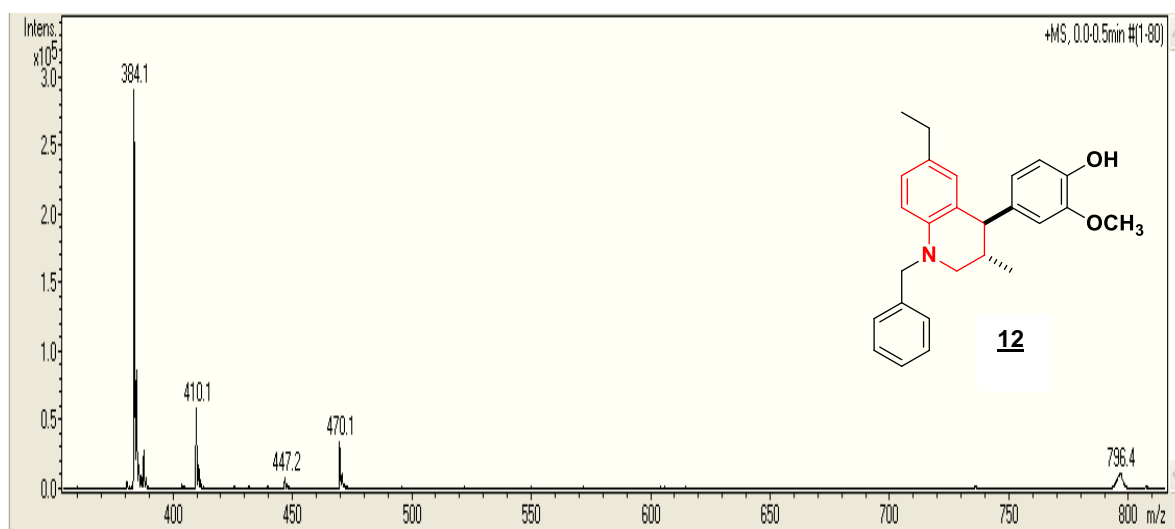


Anexo D. Espectros relacionados con el compuesto tetrahidroquinolínico 12.

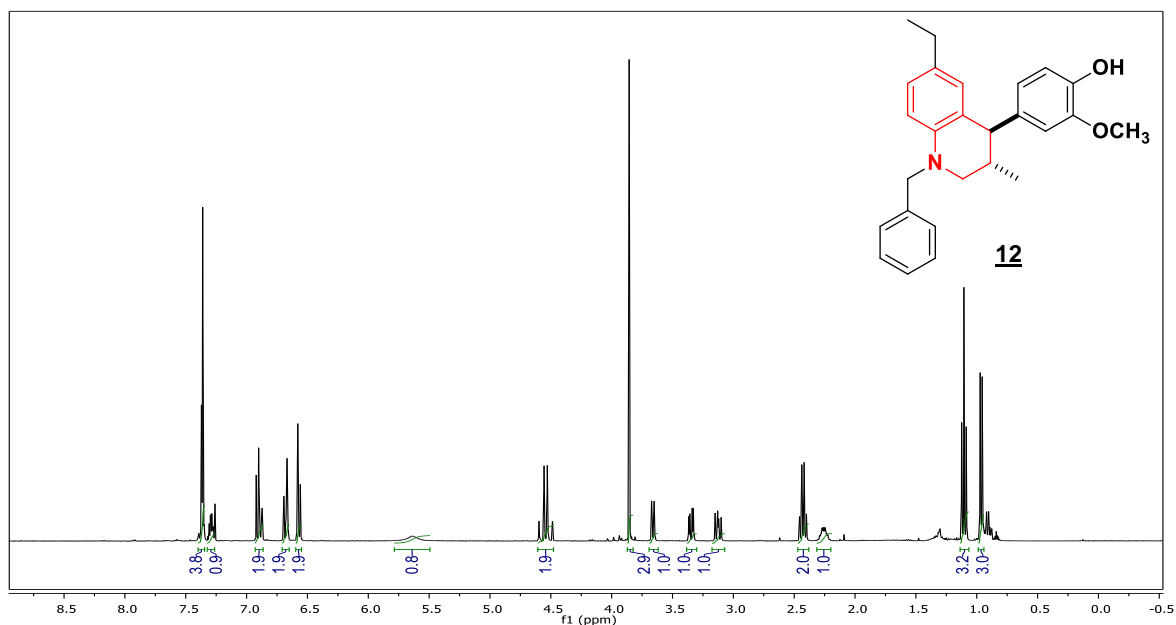
Anexo D-1. Espectro infrarrojo de la *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 12.



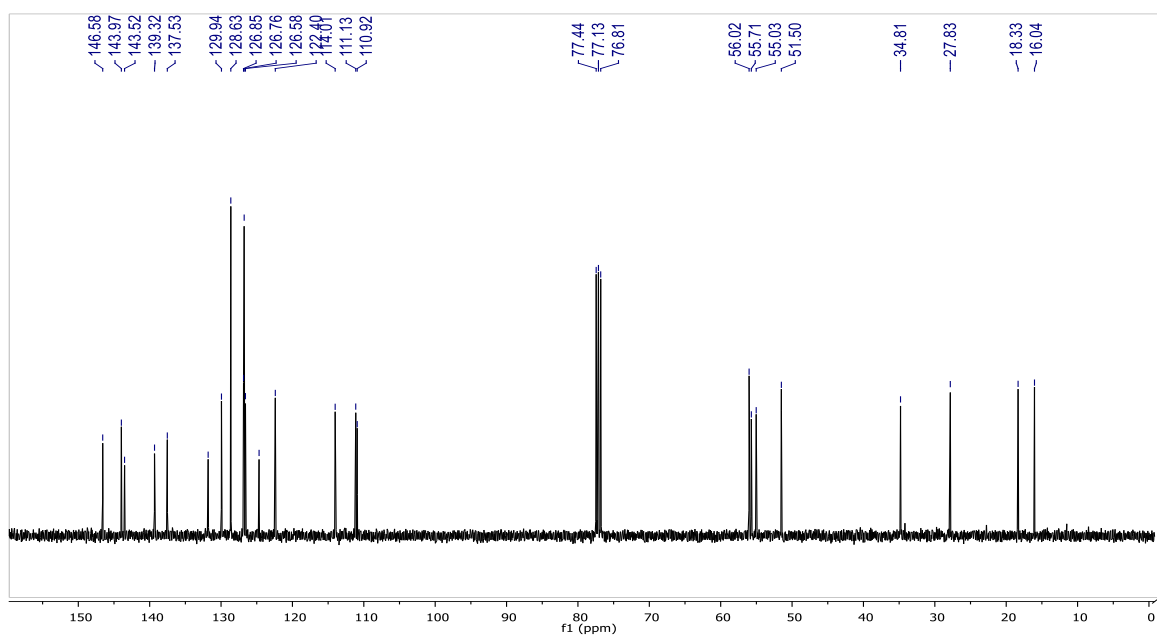
Anexo D-2. Espectro de masas (ESI-IT) de la *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 12.



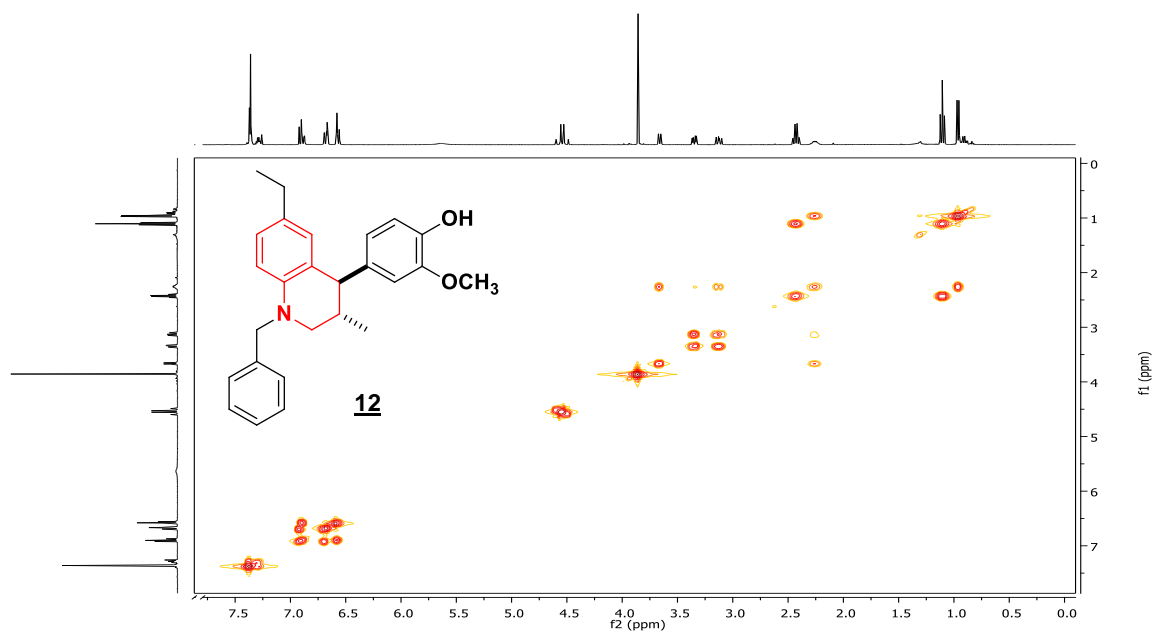
Anexo D-3. Espectro de ^1H -RMN de la *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **12**.



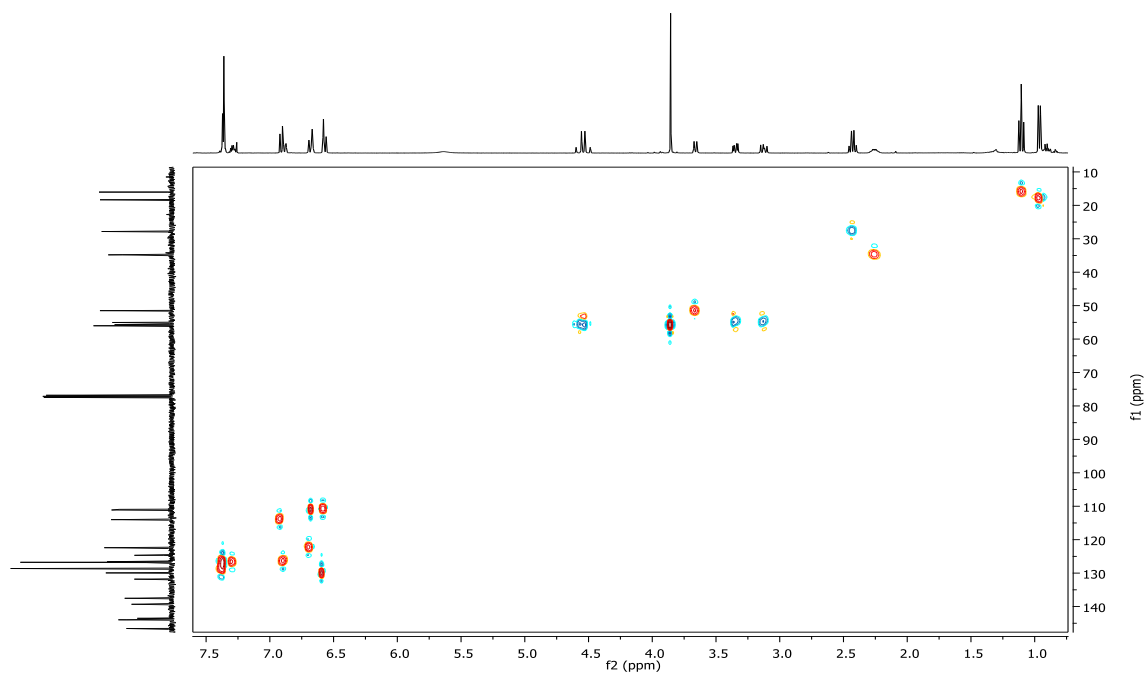
Anexo D-4. Espectro de ^{13}C -RMN de la *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **12**.



Anexo D-5. Espectro de $^1\text{H}^1\text{H}$ -RMN COSY de la *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **12**.

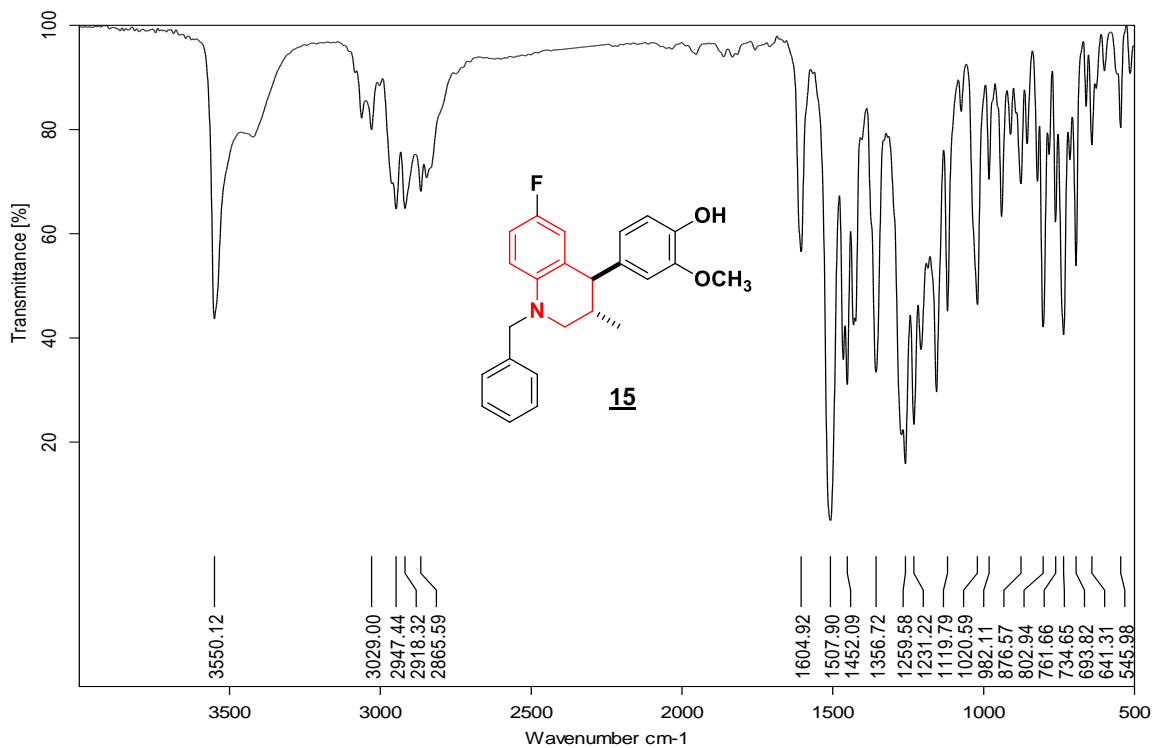


Anexo D-6. Espectro de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -RMN HSQC de la *trans*-*N*-bencil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **12**.

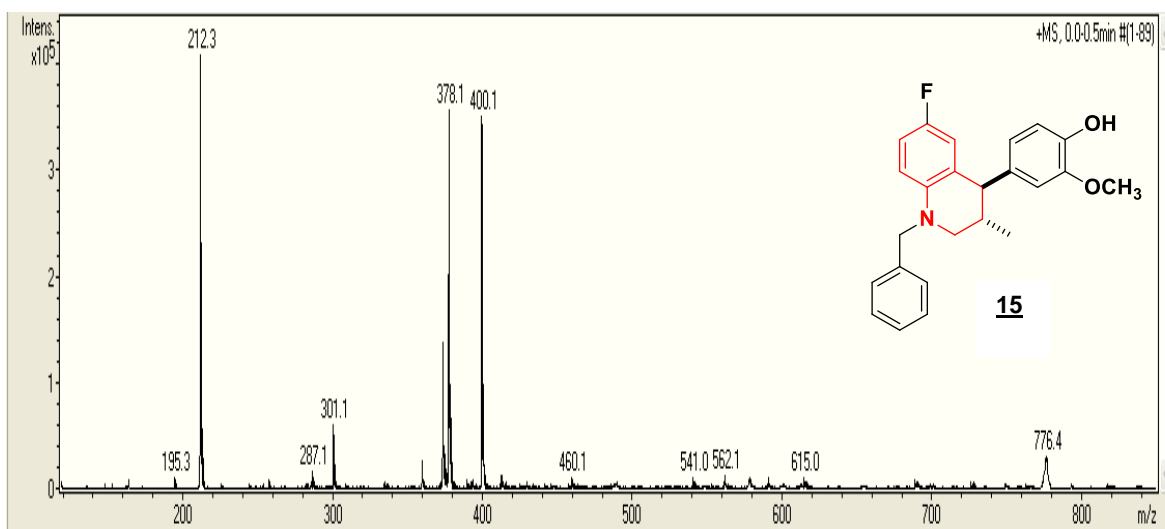


Anexo E. Espectros relacionados con el compuesto tetrahidroquinolínico 15.

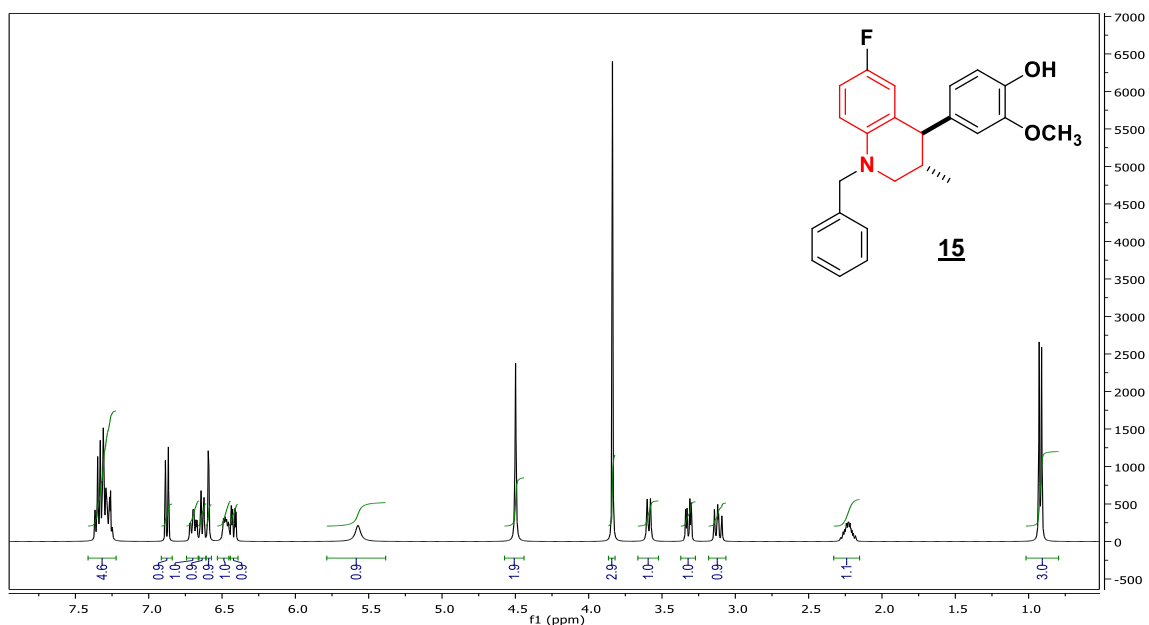
Anexo E-1. Espectro infrarrojo de la *trans*-*N*-bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 15.



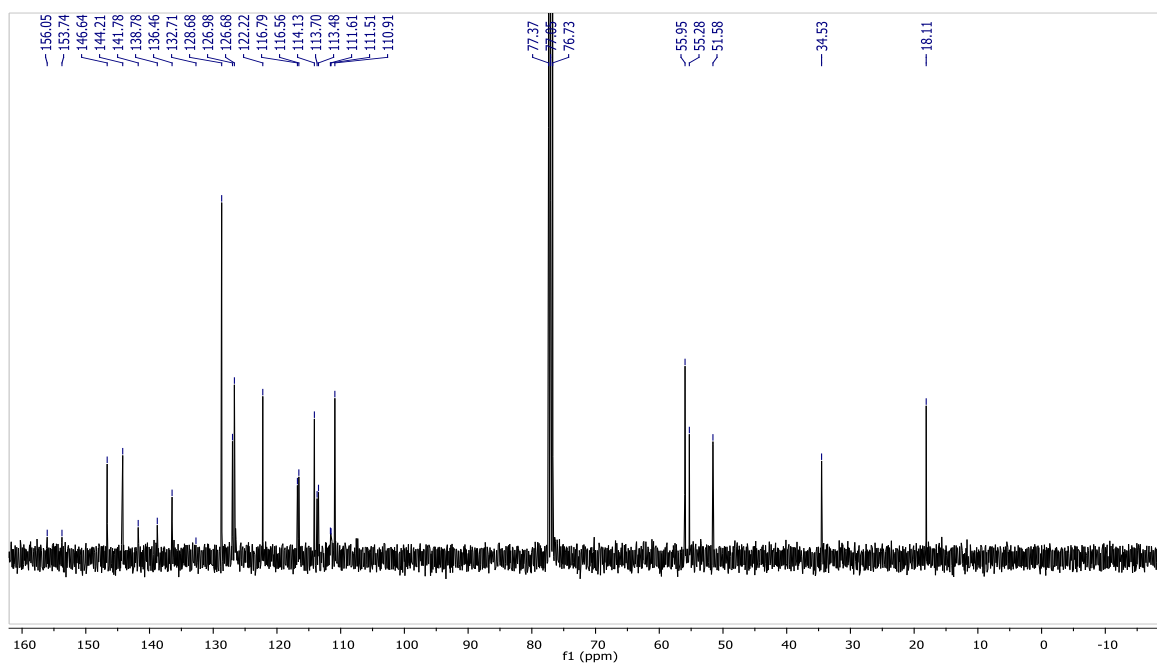
Anexo E-2. Espectro de masas (ESI-IT) de la *trans*-*N*-bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 15.



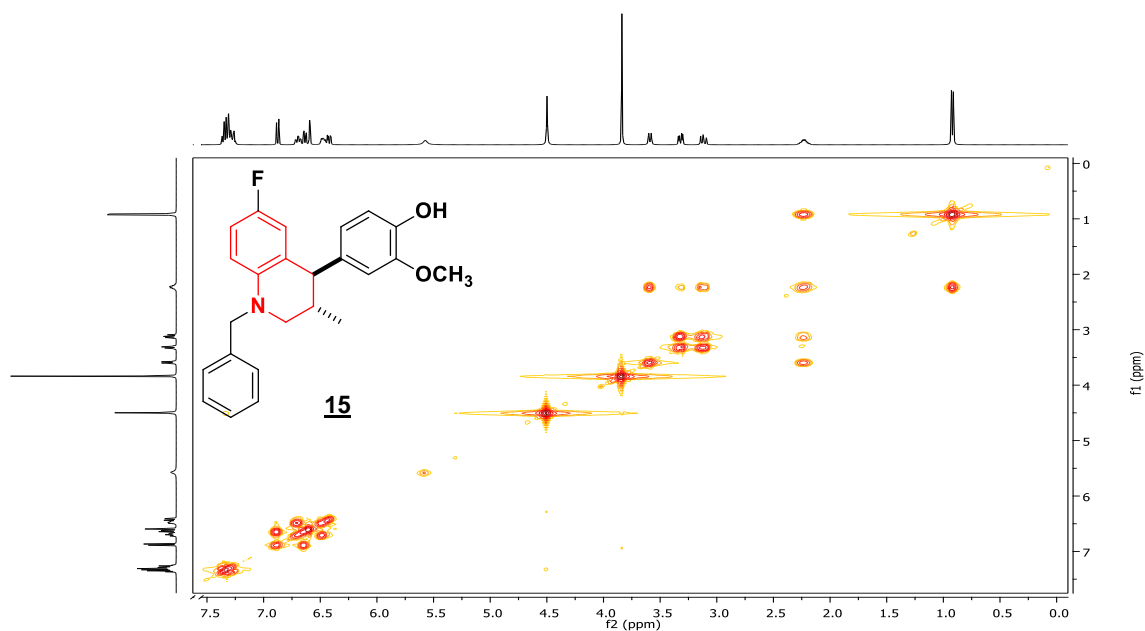
Anexo E-3. Espectro de ^1H -RMN de la *trans*-*N*-bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **15**.



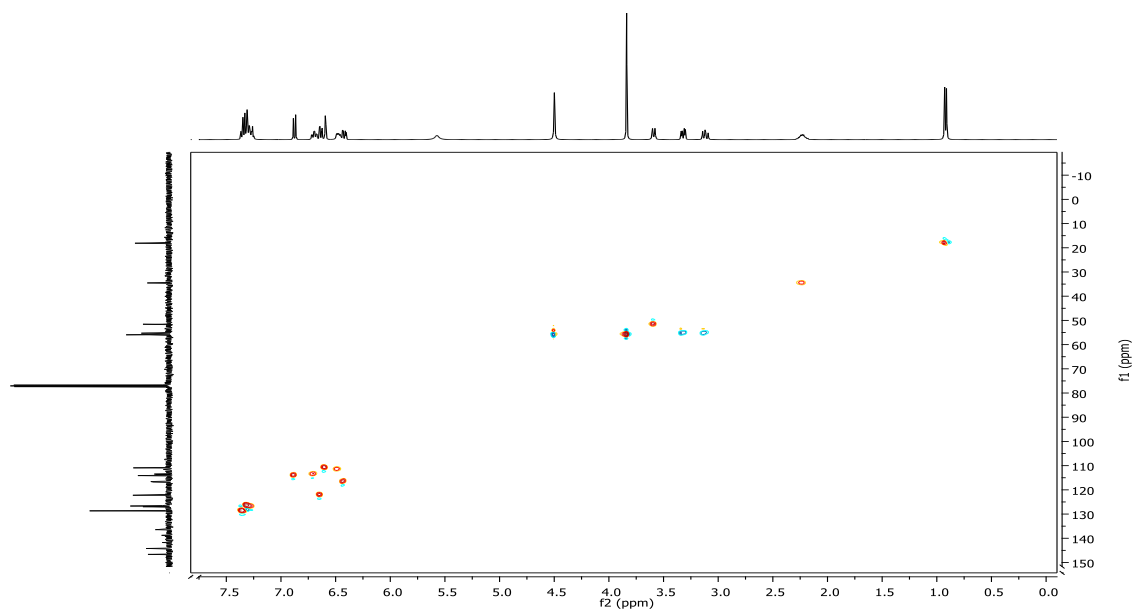
Anexo E-4. Espectro de ^{13}C -RMN de la *trans*-*N*-bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **15**.



Anexo E-5. Espectro de $^1\text{H}^1\text{H}$ -RMN COSY de la *trans*-*N*-bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **15**.

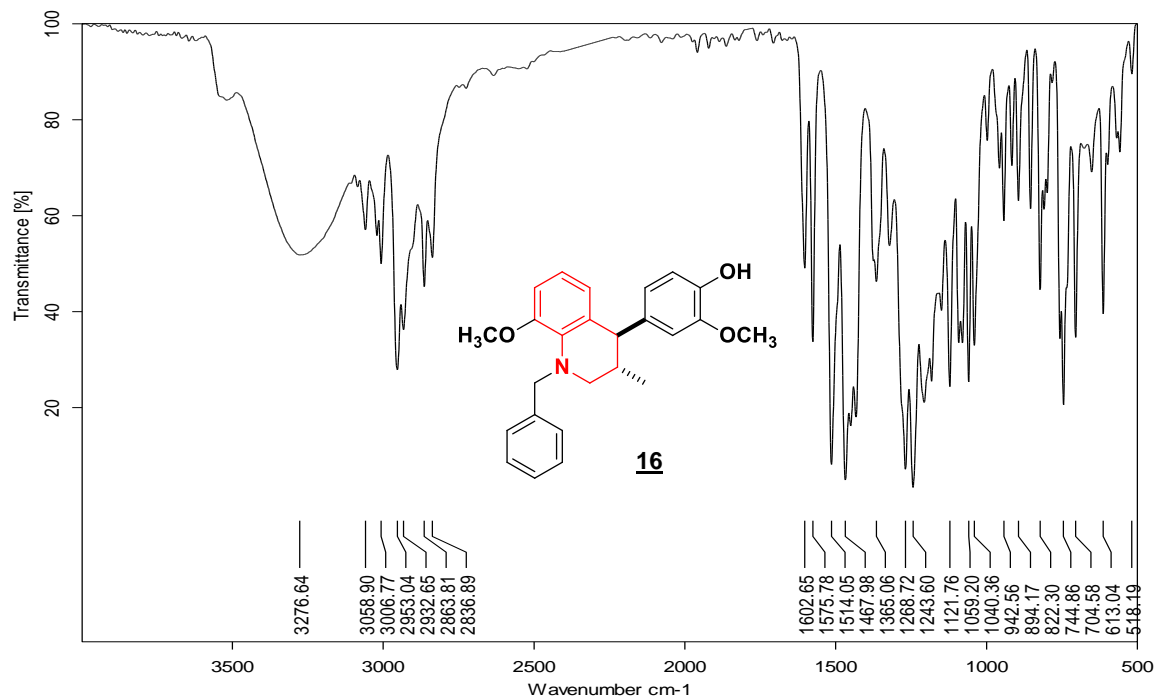


Anexo E-6. Espectro de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -RMN HSQC de la *trans*-*N*-bencil-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **15**.

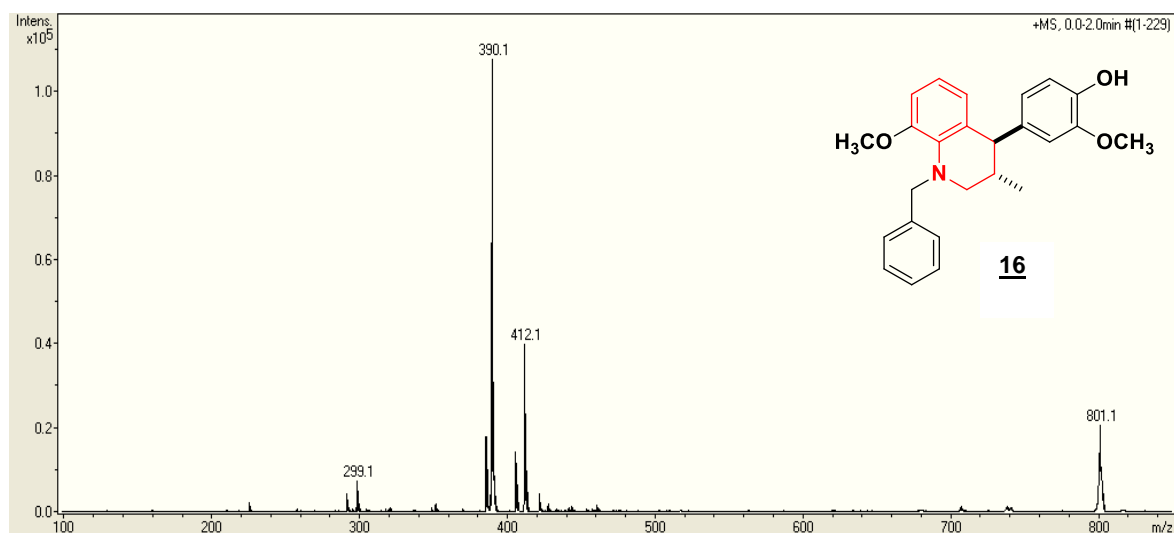


Anexo F. Espectros relacionados con el compuesto tetrahidroquinolínico 16

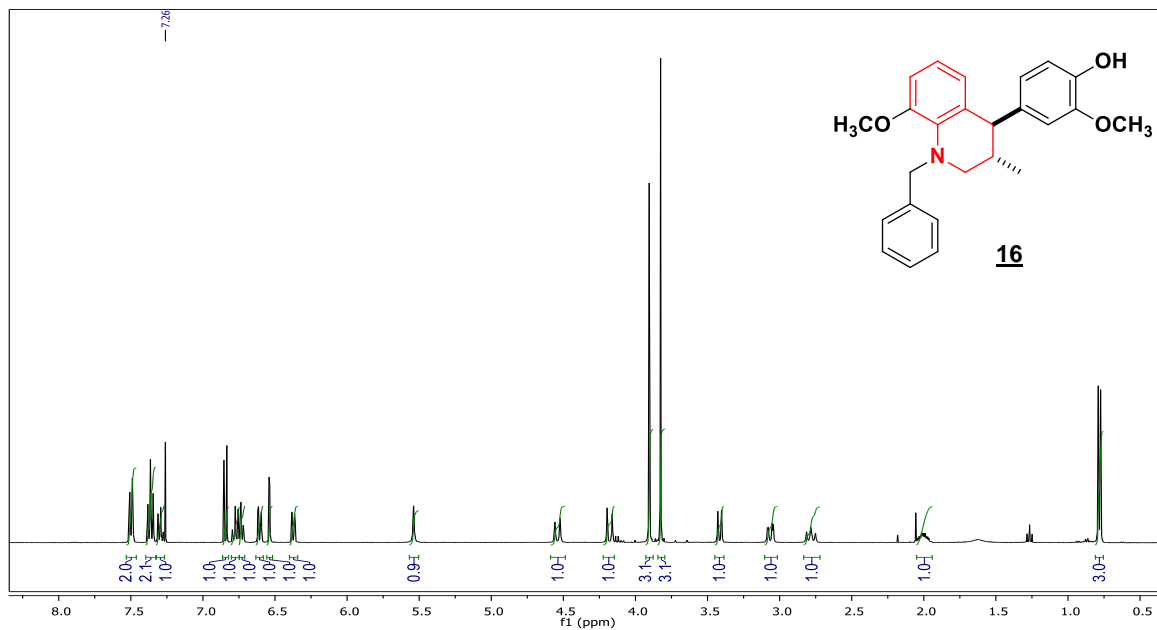
Anexo F-1. Espectro infrarrojo de la *trans*-*N*-bencil-8-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 16.



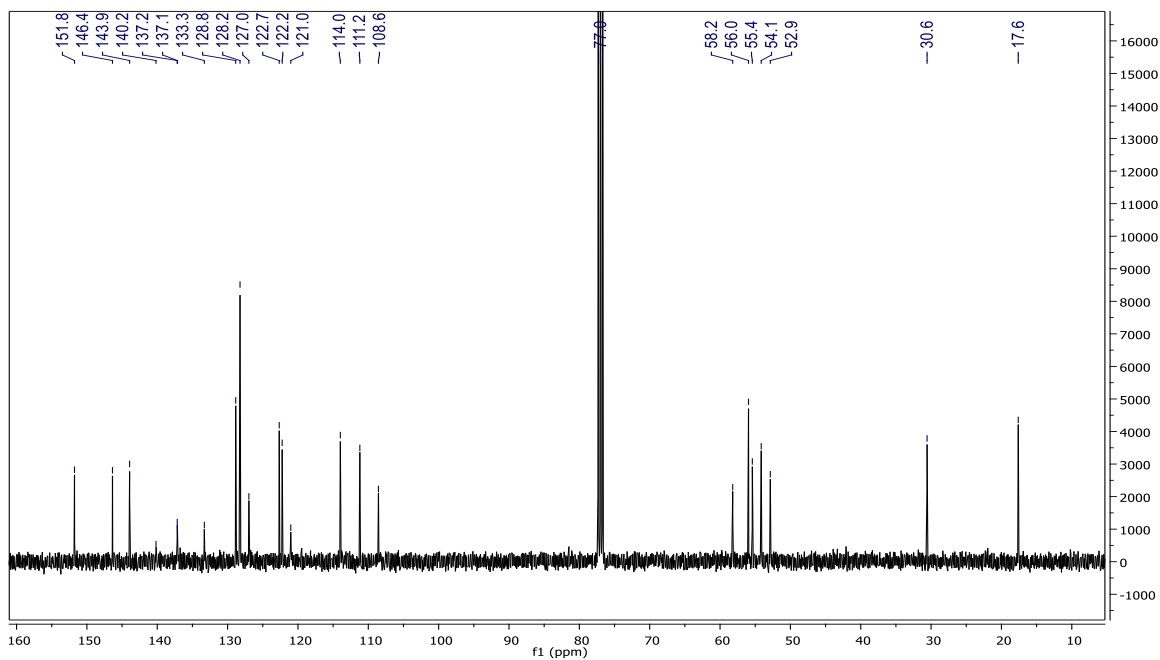
Anexo F-2. Espectro de masas (ESI-IT) de la *trans*-*N*-bencil-8-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 16.



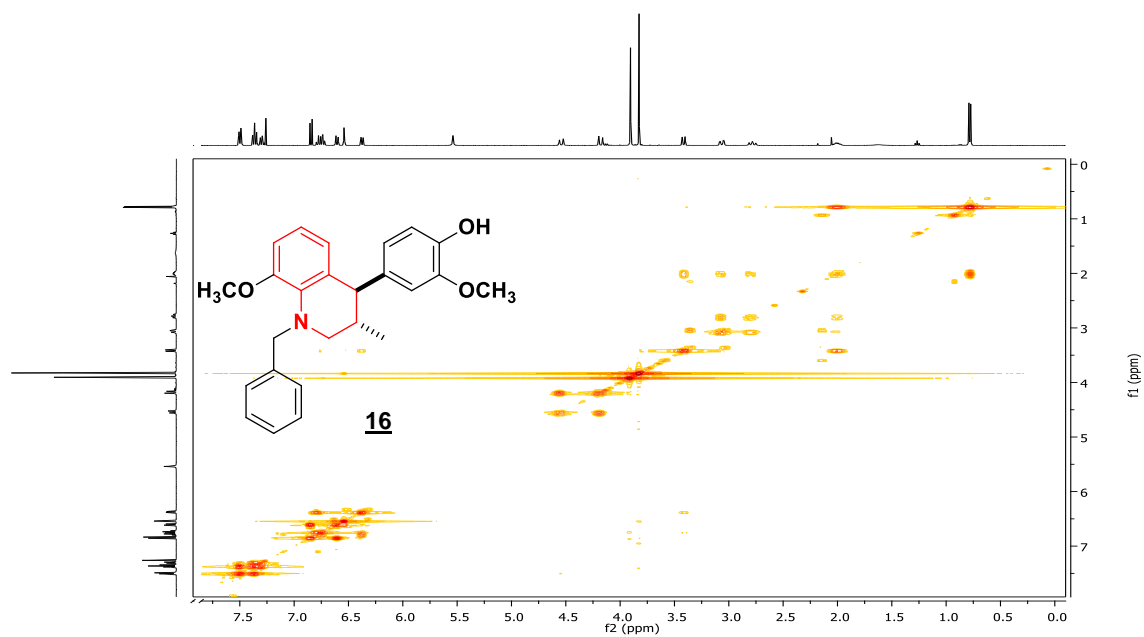
Anexo F-3. Espectro de ^1H -RMN de la *trans*-*N*-bencil-8-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **16**.



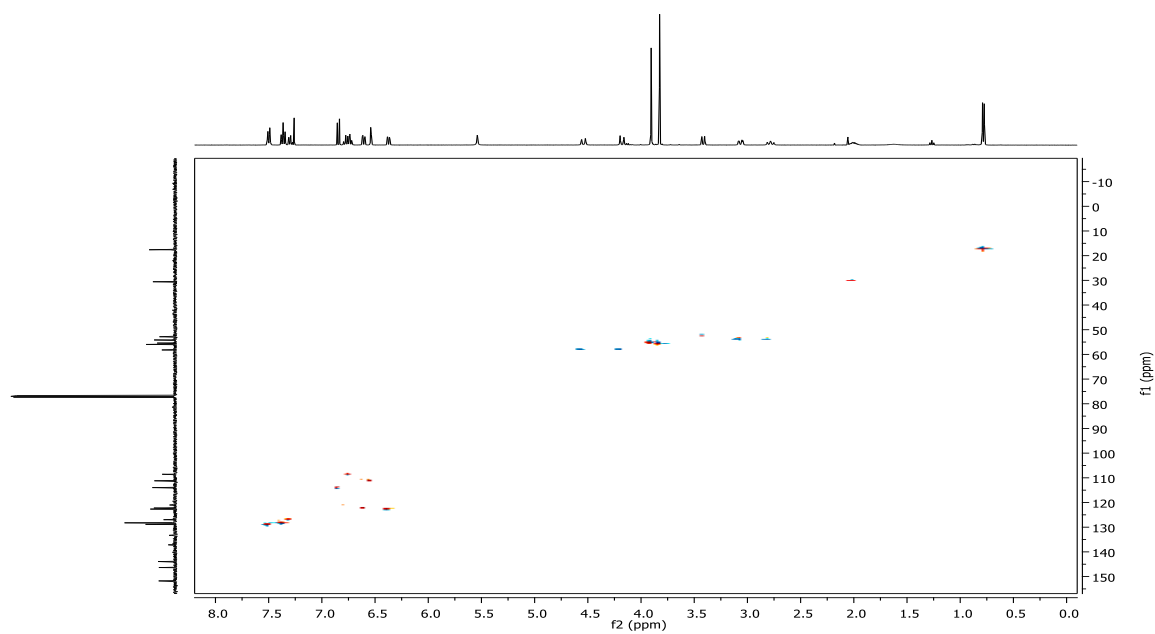
Anexo F-4. Espectro de ^{13}C -RMN de la *trans*-*N*-bencil-8-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **16**.



Anexo F-5. Espectro de $^1\text{H}^1\text{H}$ -RMN COSY de la *trans*-*N*-bencil-8-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **16**



Anexo F-6. Espectro de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -RMN HSQC de la *trans*-*N*-bencil-8-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **16**

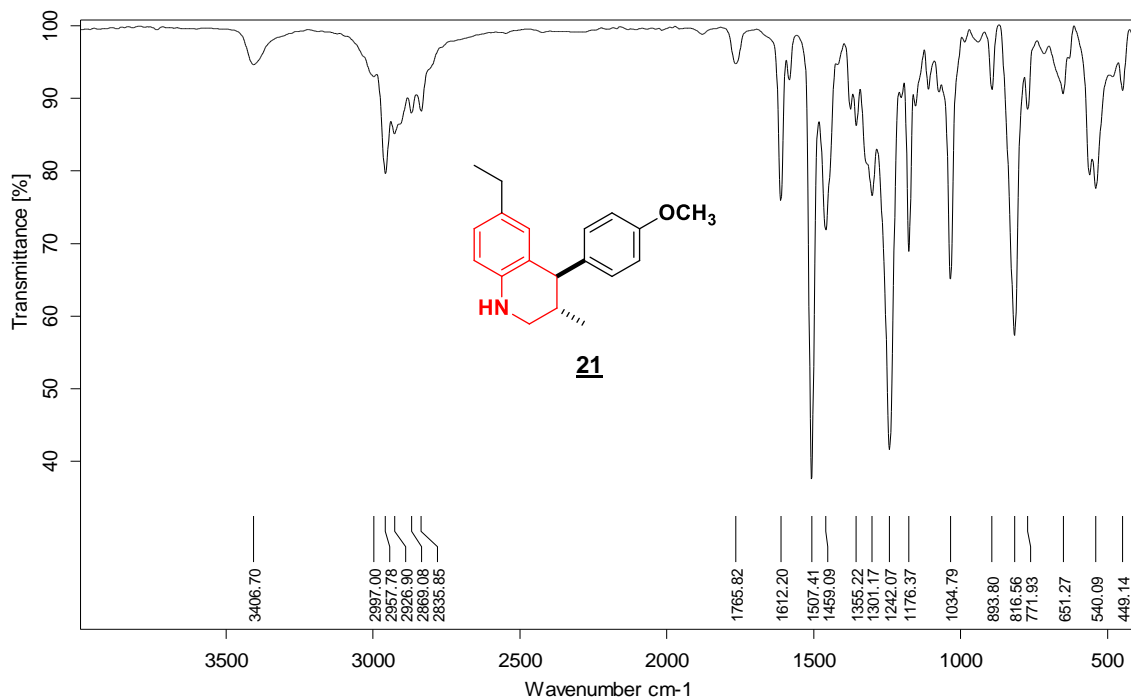


ANEXOS G-J

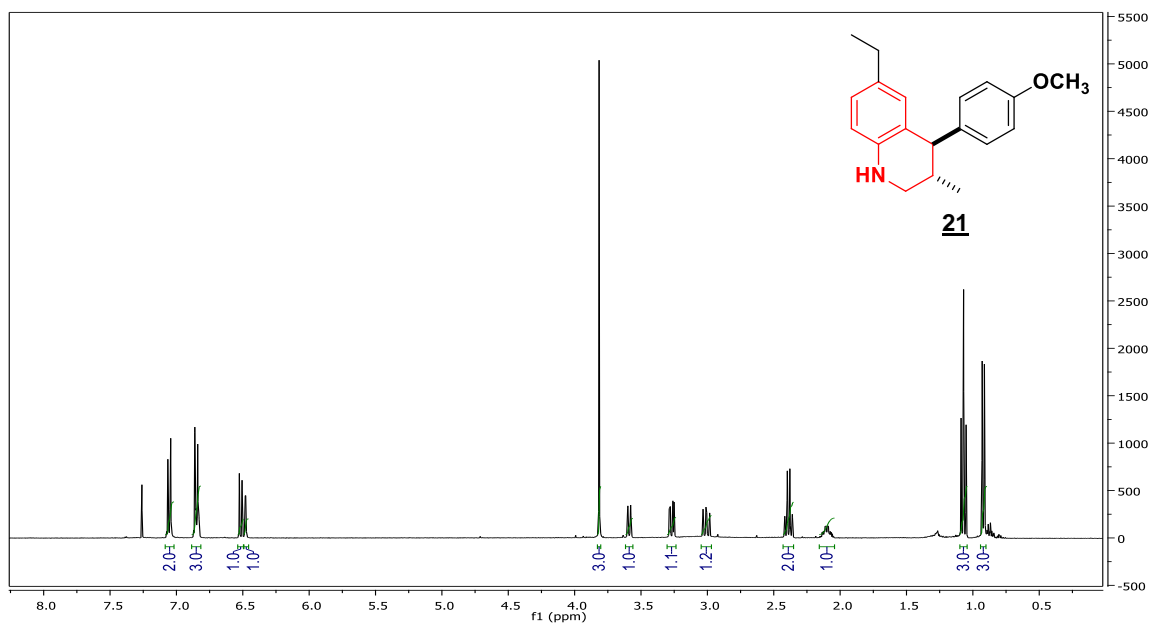
Información espectral relacionada con los derivados *N*-H-4-Aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos 3,4-disustituidos 21, 24, 27, y 30.

Anexo G. Espectros relacionados con el compuesto tetrahidroquinolínico **21**.

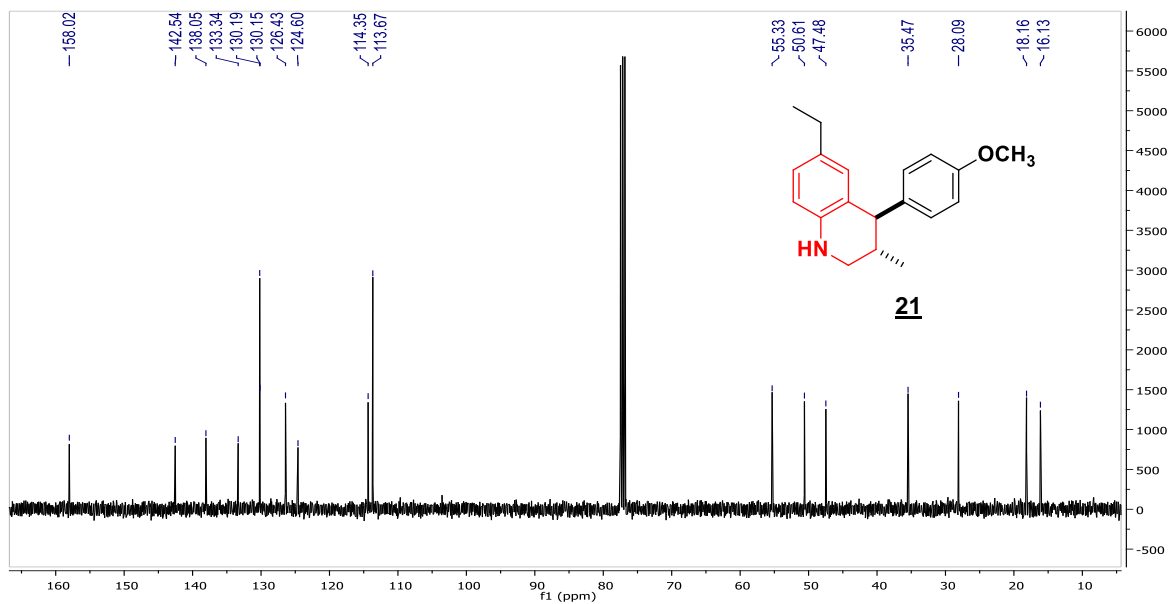
Anexo G-1. Espectro infrarrojo de la *trans*-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **21**.



Anexo G-2. Espectro de ¹H-RMN de la *trans*-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **21**.

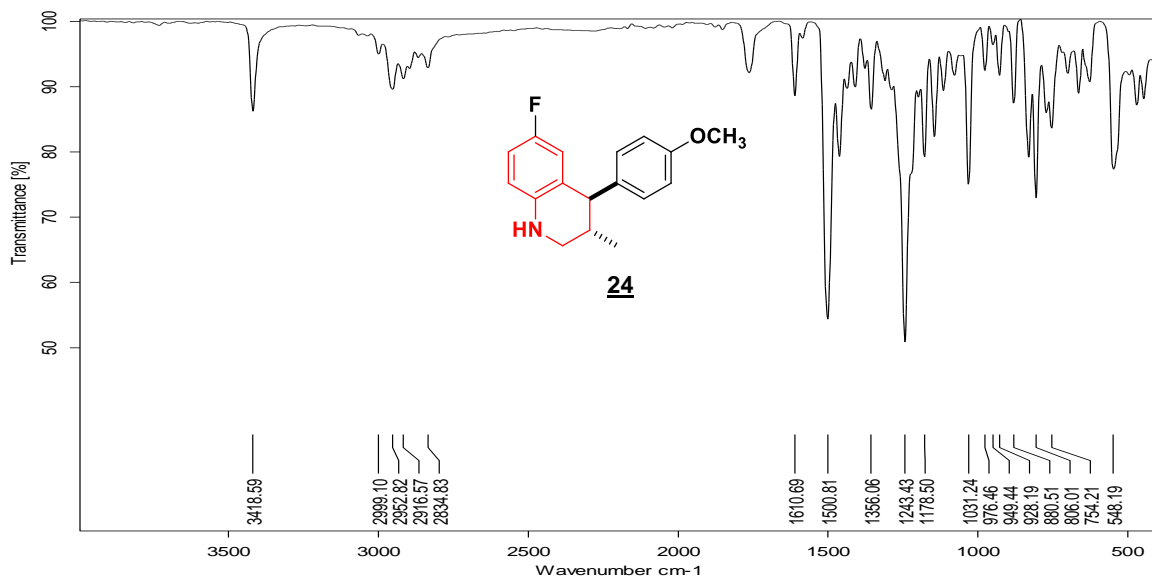


Anexo G-3. Espectro de ^{13}C -RMN de la *trans*-6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **21**.

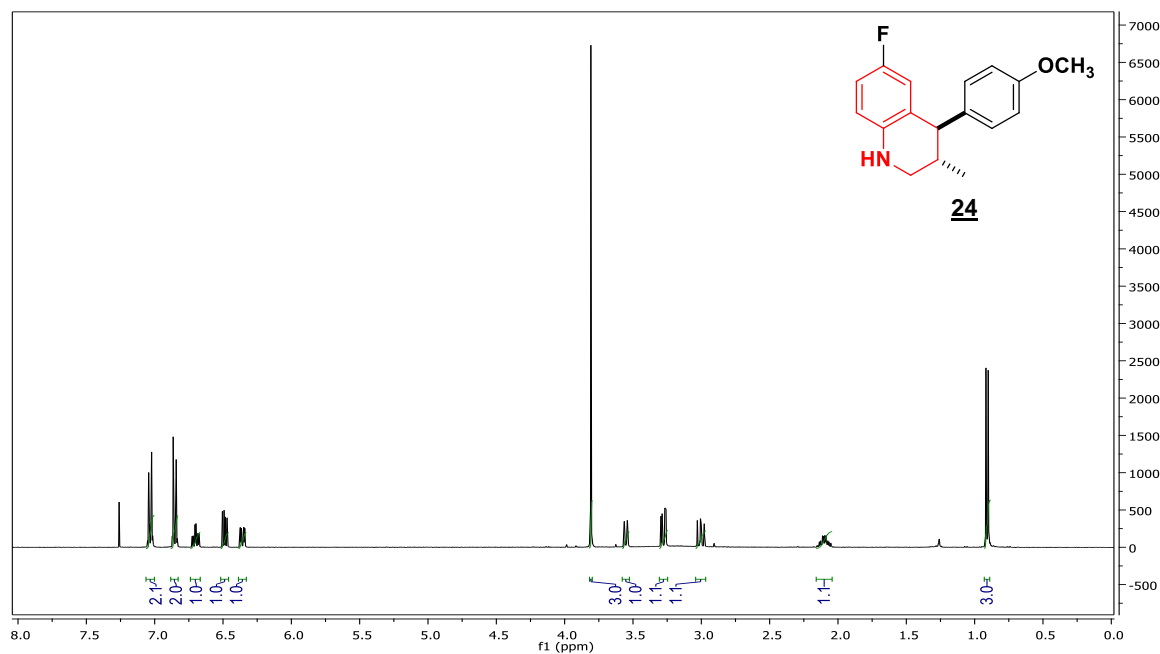


Anexo H. Espectros relacionados con el compuesto tetrahidroquinolínico 24.

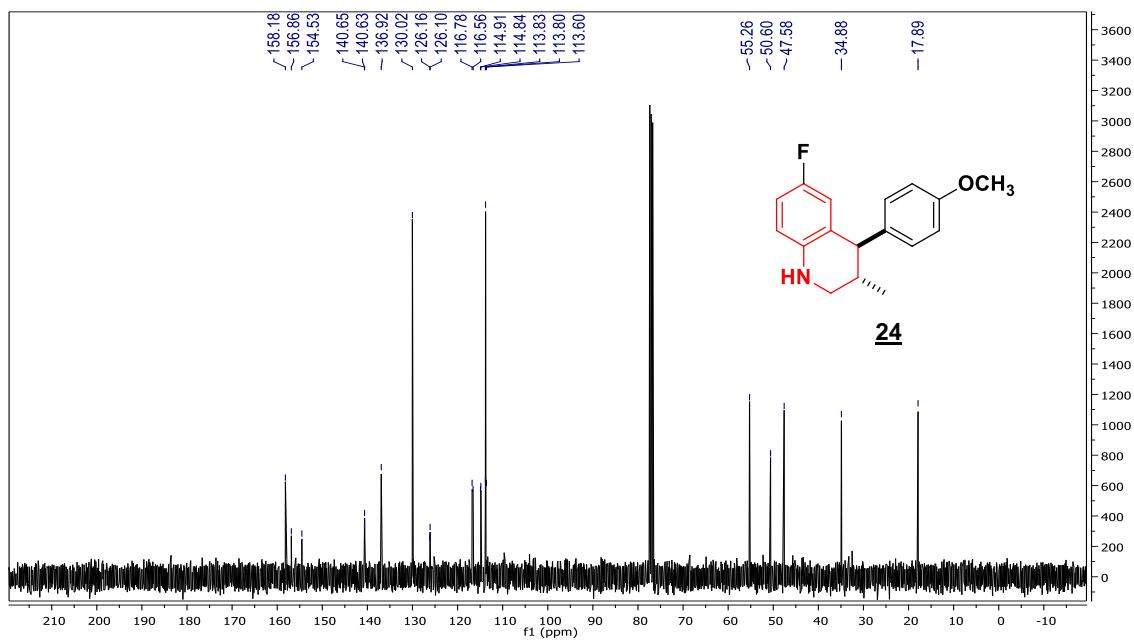
Anexo H-1. Espectro infrarrojo de la *trans*-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 24.



Anexo H-2. Espectro de ¹H-RMN de la *trans*-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 24.

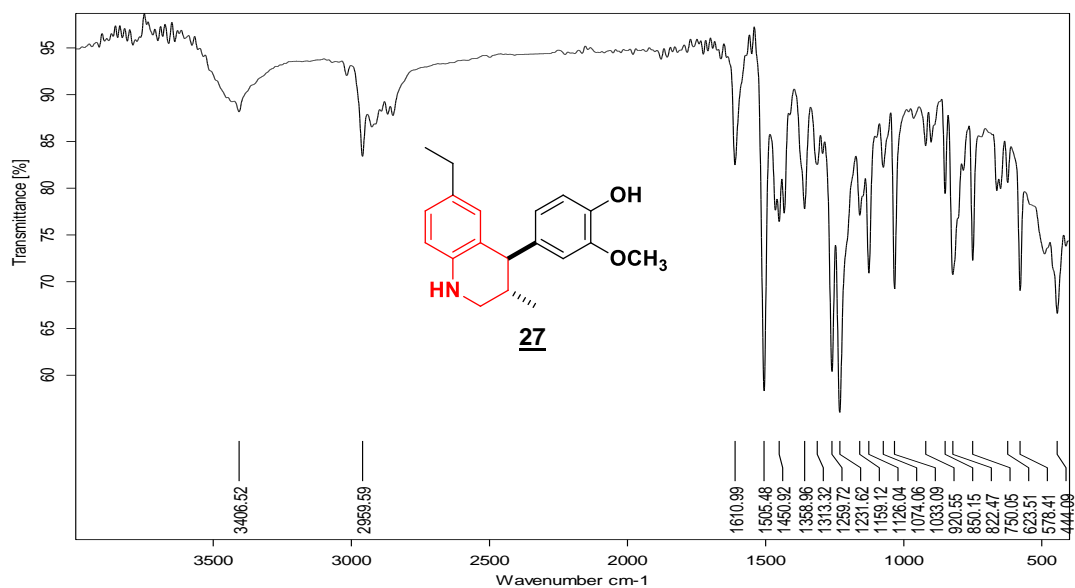


Anexo H-3. Espectro de ^{13}C -RMN de la *trans*-6-fluor-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **24**.

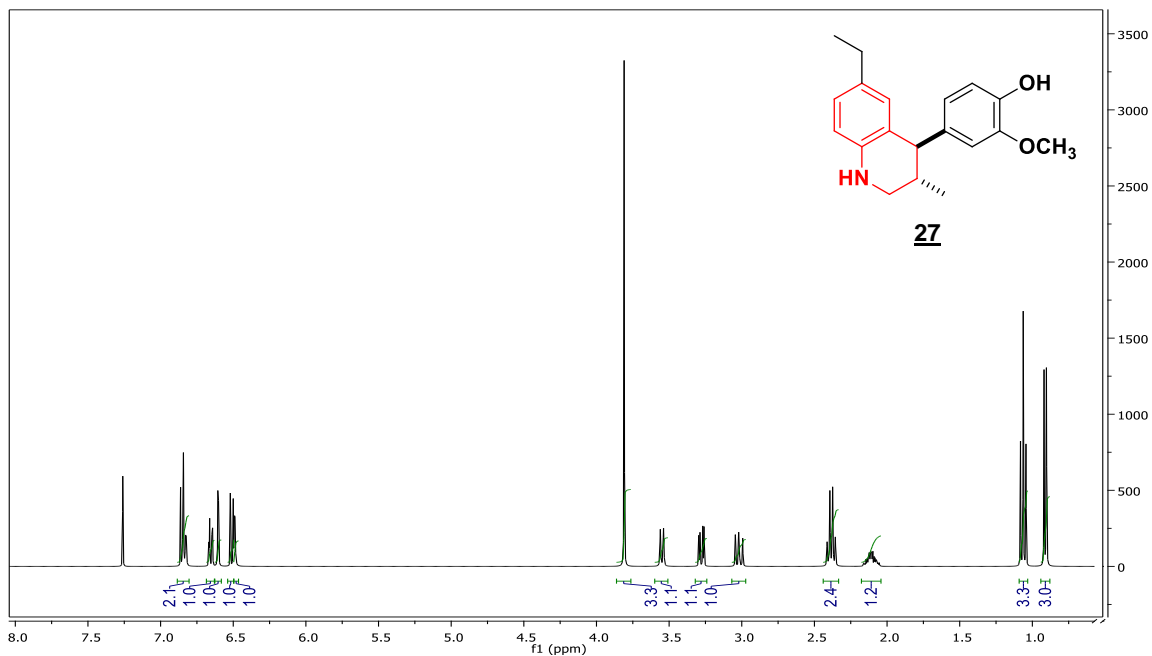


Anexo I. Espectros relacionados con el compuesto tetrahidroquinolínico **27**.

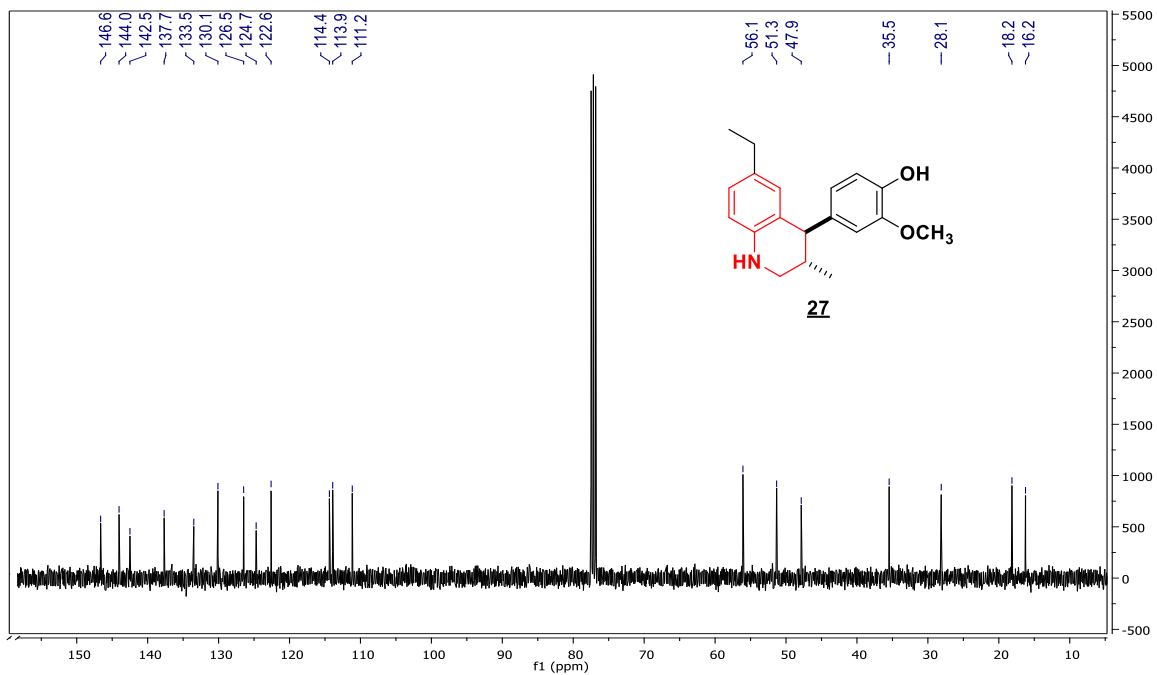
Anexo I-1. Espectro infrarrojo de la *trans*-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **27**.



Anexo I-2. Espectro de ¹H-RMN de la *trans*-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **27**.

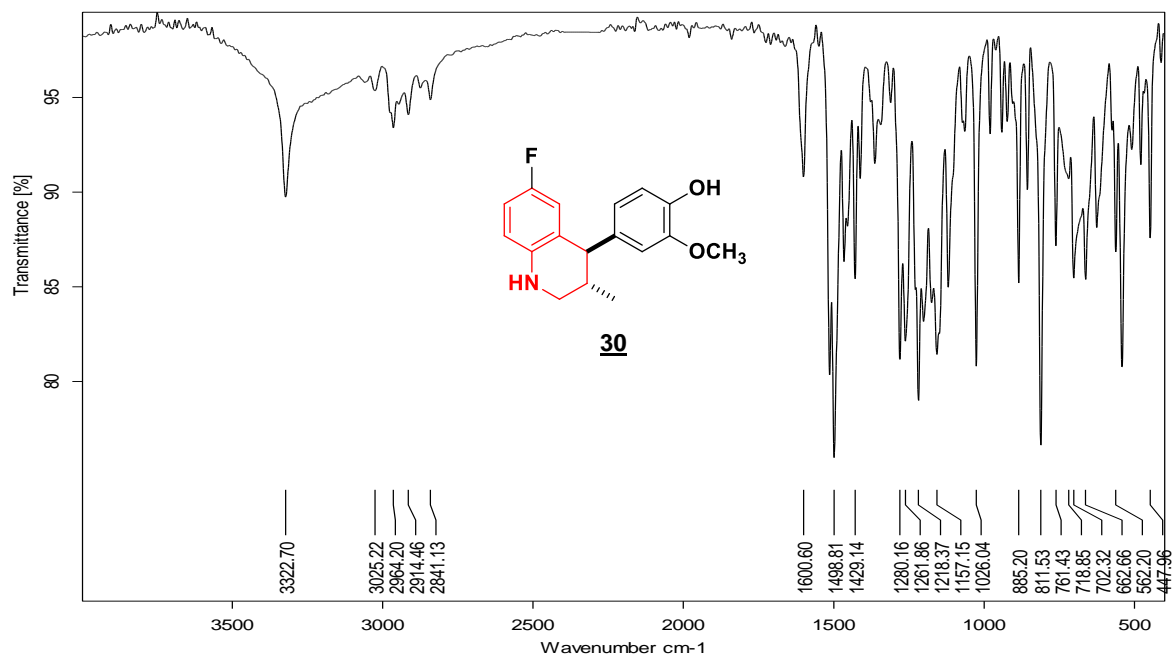


Anexo I-3. Espectro de ^{13}C -RMN de la *trans*-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **27**

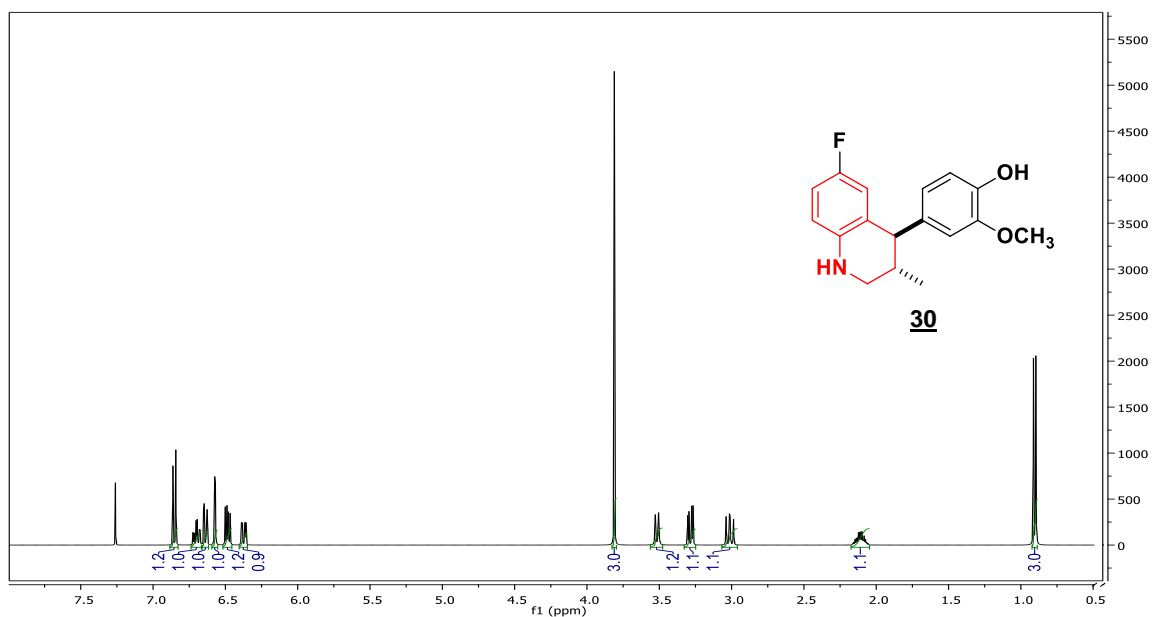


Anexo J. Espectros relacionados con el compuesto tetrahidroquinolínico 30

Anexo J-1. Espectro infrarrojo de la *trans*-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 30.



Anexo J-2. Espectro de ^1H -RMN de la *trans*-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 30.



Anexo J-3. Espectro de ^{13}C -RMN de la *trans*-6-fluor-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **30**.

