

**SÍNTESIS EFECTIVA EN DOS PASOS DE 2-(*m*-AMINOARIL)-4-(2-  
OXOPIRROLIDINIL-1)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS,  
PRECURSORES DE POTENCIALES AGENTES ANTIFÚNGICOS, VÍA  
METODOLOGÍA DE IMINO-DIELS-ALDER UTILIZANDO LA REACCIÓN  
DE CONDENSACIÓN DE TRES COMPONENTES**

**ARNOLD RAFAEL ROMERO BOHÓRQUEZ**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA  
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA FINA  
BUCARAMANGA**

**2004**

**SÍNTESIS EFECTIVA EN DOS PASOS DE 2-(*m*-AMINOARIL)-4-(2-  
OXOPIRROLIDINIL-1)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS,  
PRECURSORES DE POTENCIALES AGENTES ANTIFÚNGICOS, VÍA  
METODOLOGÍA DE IMINO-DIELS-ALDER UTILIZANDO LA REACCIÓN  
DE CONDENSACIÓN DE TRES COMPONENTES**

**ARNOLD RAFAEL ROMERO BOHÓRQUEZ**

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

**DIRECTOR:**

**Prof. VLADIMIR KOUZNETSOV, *D.Sc.***

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA  
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA FINA  
BUCARAMANGA**

**2004**

## **DEDICATORIA**

*Quiero dedicar este trabajo a las personas que más amo, esas que me entregan en todo momento lo mejor de cada uno y que con su amor, paciencia y comprensión me guían día a día.*

*A toda mi familia, en especial a mis padres Rafael Romero y Betty Bohórquez quienes con solo amor convirtieron a éste su hijo en un profesional, a mi hermano Rafael Antonio quien espera con paciencia su oportunidad.*

*A Yolanda Amorocho, fuente de mis más profundas inspiraciones...*

## AGRADECIMIENTOS

Mis más sinceros agradecimientos a:

*Vladimir V. Kouznetsov, Químico D Sc.*, Quien me enseñó que ***la síntesis es dura, exigente, pero siempre fascinante...*** me siento muy orgulloso por ser el discípulo de alguien que a pesar de no ser de este país supo comprender mi situación y en todo momento me apoyó y creyó en mis capacidades.

*Alirio Palma R., Químico Ph. D.*, Por sus orientaciones y colaboraciones durante la realización de este proyecto.

*Ricardo Fierro, Químico Ph. D.*, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá-Colombia y *Ali Basas, Químico, Ph. D.*, Universidad de los Andes, Mérida-Venezuela por colaboración en la realización de los espectros de RMN.

*Susana Zacchino, Química-Farmacóloga, Ph. D.*, Universidad Nacional del Rosario-Argentina y *Luis Astudillo, Ph. D.*, Universidad de Talca-Chile, por su colaboración en los análisis de actividad funguicida.

A *Leonor Yamile Vargas*, por sus orientaciones y todos mis amigos *Andrés Yepes, Walter Raysth, Pedro y Emer Tarazona, José Luis Ortiz, Diego Fernando, Carlos Mario y Sandra Gómez*, por compartir conmigo en las verdes y en las maduras durante el tiempo que me conocen...

## CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>1. ESTADO DEL ARTE</b>	3
1.1. Reacción de Diels-Alder.	3
1.2. Reacción imino-Diels-Alder.	4
1.2.1. Reacción de imino-Diels-Alder catalizada por un ácido de Lewis.	5
1.2.2. Preparación de (tetrahidro)quinolina vía reacción de cicloadición.	5
1.2.3. Síntesis de (tetrahidro)quinolinas a partir de iminas y éteres olefinicos.	7
1.2.4. Preparación de (tetrahidro)quinolinas a partir de iminas y enamidas.	16
1.2.5. Síntesis de THQ usando la reacción de condensación multi-componente.	19
1.2.6. Reacción de imino-Diels-Alder intramolecular (IMIDA).	23
1.3. Reacción de hidrogenación (reducción del grupo NO <sub>2</sub> ).	27
1.4. Algunos Derivados Quinolínicos Bioactivos de Importancia en la Química Medicinal.	29

<b>2. OBJETIVOS</b>	31
2.1. Objetivo general.	31
2.2. Objetivos específicos.	31
<b>3. PARTE EXPERIMENTAL</b>	33
3.1. Obtención de las 2-(3-nitroaril)-4-(2'-oxopirrolidinil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas C-6 sustituidas ( <b><u>1-8</u></b> ).	34
3.2. Obtención de las 2-(3-aminoaril)-4-(2'-oxopirrolidinil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas C-6 sustituidas ( <b><u>9-13</u></b> ).	39
3.3. Obtención de las 2-(3-nitroaril)quinolinas C-6 sustituidas ( <b><u>13-16</u></b> ).	42
3.4. Obtención de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina ( <b><u>17</u></b> ) por dos rutas sintéticas diferentes.	44
3.4.1. Oxidación (aromatización) de la 6-Cloro-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolidinil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina ( <b><u>6</u></b> ).	44
3.4.2. Reducción química de la 6-cloro-2-( <i>m</i> -nitrofenil)quinolina ( <b><u>15</u></b> ).	45
<b>4. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	46
4.1. Obtención de las 2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolidinil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas C-6 sustituidas <b><u>1-8</u></b> .	47

4.2. Obtención de las 2-(3-aminofenil)-4-(2'-oxopirrolidinil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <b>9-12</b> vía reducción catalítica del grupo nitro.	54
4.3. Obtención de las 2-(3-nitroaril)quinolinas C-6 sustituidas ( <b>13-16</b> ).	58
4.4. Obtención de la 6-cloro-2-(3-aminofenil)quinolina ( <b>17</b> ).	64
4.5. Actividad biológica de las tetrahidroquinolinas y quinolinas sintetizadas.	68
<b>5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	69
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>	70

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Reacción de imino-Diels-Alder de tres componentes promovida por BiCl <sub>3</sub> (MeCN, rt).	47
<b>Tabla 2.</b> Análisis de los espectros de IR de las tetrahydroquinolinas <u>1-8</u> .	49
<b>Tabla 3.</b> Reacción de hidrogenación catalítica (H <sub>2</sub> /Pd/C, MeOH).	54
<b>Tabla 4.</b> Análisis de los espectros de IR de las tetrahydroquinolinas <u>9-12</u> .	55
<b>Tabla 5.</b> Reacción de aromatización (oxidación) (S, 240-280°C).	59

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Diferentes alquenos activados utilizados en la reacción de imino-Diels-Alder.	12
<b>Figura 2.</b> Ácido de Lewis quirál (un catalizador de la reacción de imino-Diels-Alder).	13
<b>Figura 3.</b> Algunas N-vinilamidas usadas en la síntesis de tetrahydroquinolinas.	18
<b>Figura 4.</b> Algunos derivados tetrahydroquinolínicos sintetizados usando la reacción imino-Diels-Alder.	23
<b>Figura 5.</b> Algunos intermediarios utilizados para formar las moléculas “puente”.	26
<b>Figura 6.</b> Algunos derivados quinolínicos con actividad farmacológica.	30
<b>Figura 7.</b> Estructura de las 2-(3-nitroaril)-tetrahydroquinolinas obtenidas.	34
<b>Figura 8.</b> Estructura de las 2-(3-aminoaril)-tetrahydroquinolinas obtenidas.	39
<b>Figura 9.</b> Estructura de las 2-(3-nitroaril)quinolinas obtenidas.	42

<b>Figura 10.</b> Estructura de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina ( <b>17</b> ).	44
<b>Figura 11.</b> Espectro infrarrojo de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>6</b> .	49
<b>Figura 12.</b> Espectro de masas de la 6-bromo-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>7</b> .	50
<b>Figura 13.</b> Estructura de los aductos de la reacción de Diels-Alder para las tetrahydroquinolinas <b>1-8</b> : <i>cis</i> - y <i>trans</i> - diastereoisómeros.	51
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>6</b> .	52
<b>Figura 15.</b> <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY de la 6-etil-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>3</b> .	52
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de la 6-etil-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>3</b> .	53
<b>Figura 17.</b> Espectro infrarrojo de la 6-cloro-2-(3-aminofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>12</b> .	57
<b>Figura 18.</b> Espectro de masas de la 2-(3-aminofenil)-6-metil-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>12</b> .	56
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de la 2-(3-aminofenil)-6-cloro-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>12</b> .	57
<b>Figura 20.</b> Espectro infrarrojo de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)quinolina <b>15</b> .	59

<b>Figura 21.</b> Espectro de masas de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)quinolina <u>15</u> .	60
<b>Figura 22.</b> Perfil cromatográfico de los productos de la aromatización de la 6-bromo-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>7</u> .	61
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)quinolina <u>15</u> .	62
<b>Figura 24.</b> Espectro <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)quinolina <u>15</u> .	63
<b>Figura 25.</b> Espectro infrarrojo de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina <u>17</u> .	65
<b>Figura 26.</b> Espectro de masas de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina <u>17</u> .	66
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina <u>17</u> .	67
<b>Figura 28.</b> Espectro <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina <u>17</u> .	68

## LISTA DE ESQUEMAS

	<b>Pág.</b>
<b>Esquema 1.</b> Estado de transición para una reacción tipo Diels-Alder.	3
<b>Esquema 2.</b> Tres posibles mecanismos para la reacción de Diels-Alder.	4
<b>Esquema 3.</b> Reacción de Diels-Alder por pasos catalizada por un ácido de Lewis.	5
<b>Esquema 4.</b> Rutas para la construcción del sistema tetrahydroquinolínico.	6
<b>Esquema 5.</b> Síntesis de 2-fenilquinolina usando la reacción de imino-Diels-Alder.	6
<b>Esquema 6.</b> Síntesis de 4-etoxi-2-metil-tetrahydroquinolina, usando el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador.	7
<b>Esquema 7.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas usando el dienófilo 2,3-dihidro-5-metilfurano.	8
<b>Esquema 8.</b> Bases de Schiff como precursores de las tetrahydroquinolinas y quinolinas.	8
<b>Esquema 9.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas promovidas por triflato de yterbio.	9
<b>Esquema 10.</b> Síntesis “one-pot” de tetrahydroquinolinas mediada por luz ultravioleta.	9

<b>Esquema 11.</b> Síntesis de dihidroquinolinas y quinolinas usando el etoxiacetileno.	10
<b>Esquema 12.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas catalizada por $\text{InCl}_3$ .	10
<b>Esquema 13.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas y quinolinas con el grupo trifluorometílico.	11
<b>Esquema 14.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas catalizada por $\text{BiCl}_3$ .	11
<b>Esquema 15.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas facilitada por un ácido de Lewis quiral.	13
<b>Esquema 16.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas catalizada por $\text{PPh}_3\text{HClO}_4$ .	14
<b>Esquema 17.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas catalizada por $\text{SmI}_2$ .	14
<b>Esquema 18.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas con un proceso de domino.	15
<b>Esquema 19.</b> Proceso domino catalizado por la presencia de indio y ácido clorhídrico.	15
<b>Esquema 20.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas utilizando solventes con alto poder ionizante.	16
<b>Esquema 21.</b> Derivados del benzotriazol, “precursores versátiles de tetrahydroquinolinas”.	17
<b>Esquema 22.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas utilizando otro derivado del benzotriazol.	17

<b>Esquema 23.</b> Síntesis de 4-N-arilamino tetrahydroquinolinas sustituidas.	18
<b>Esquema 24.</b> Síntesis de 2- $\alpha$ -fúril-4-(2-oxo-pirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas.	19
<b>Esquema 25.</b> Reacción de imino-Diels-Alder de tres componentes en fase soluta.	20
<b>Esquema 26.</b> Reacción de imino-Diels-Alder con la amina anclada en un polímero.	21
<b>Esquema 27.</b> Reacción de imino-Diels-Alder con el aldehído anclado en un polímero.	21
<b>Esquema 28.</b> Reacción de imino-Diels-Alder con el alqueno anclado en un polímero.	22
<b>Esquema 29.</b> Síntesis del polímero PA-Sc-TAD (polialilescandio trifilamida ditriflato).	22
<b>Esquema 30.</b> Reacción de imino-Diels-Alder con el catalizador anclado en un polímero.	23
<b>Esquema 31.</b> Primera síntesis utilizando la reacción de imino Diels-Alder intramolecular.	24
<b>Esquema 32.</b> Uso de bis iminas como precursores de bis(indolizino[3,4- <i>b</i> ]quinol-il)-metano.	24

<b>Esquema 33.</b> Reacción de imino-Diels-Alder intramolecular catalizada por BiCl <sub>3</sub> .	25
<b>Esquema 34.</b> Reacción de IMIDA, una apropiada estrategia para la química combinatoria.	26
<b>Esquema 35.</b> Método “verde” y eficiente de obtención de octahidroacridinas.	26
<b>Esquema 36.</b> Síntesis de tetrahidrocromano[4,3- <i>b</i> ]quinolinas a partir de aminas aromáticas.	27
<b>Esquema 37.</b> Reducción de 6-nitroquinolinas por medio de la hidrogenación catalítica.	28
<b>Esquema 38.</b> Reducción de derivados de 8-nitroquinolinas usando cloruro de estaño.	28
<b>Esquema 39.</b> Reducción de la 6-nitroquinolina usando indio metálico y cloruro de amonio.	28
<b>Esquema 40.</b> Rutas sintéticas para la obtención de las quinolinas 2-nitro (amino)aril sustituidas.	46
<b>Esquema 41.</b> Obtención de las 2-(3-nitroaril)-tetrahidroquinolinas.	47
<b>Esquema 42.</b> Esquema mecanismo propuesto para la obtención de las 2-(3-nitroaril)-tetrahidroquinolinas <b>1-8</b> .	48
<b>Esquema 43.</b> Posible ruta de fragmentación de la 6-bromo-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina <b>7</b> .	49

<b>Esquema 44.</b> Obtención de las diferentes 2-(3-aminoaril)-tetrahydroquinolinas.	53
<b>Esquema 45.</b> Posible ruta de fragmentación de las 2-(3-aminoaril)-tetrahydroquinolinas <u>9-12</u> .	56
<b>Esquema 46.</b> Obtención de las diferentes 2-(3-nitroaril)quinolinas.	58
<b>Esquema 47.</b> Posible ruta de fragmentación de la 6-cloro-2-(3-nitroaril)quinolina <u>15</u> .	60
<b>Esquema 48.</b> Productos obtenidos después de purificar el producto de la aromatización de la 6-bromo-2-(3-nitroaril)-tetrahydroquinolina <u>7</u> .	61
<b>Esquema 49.</b> Rutas sintéticas utilizadas para la obtención de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina <u>17</u> .	64

## ACRÓNIMOS

**br. d:** Doblete ancho

**br. s :** Singulete ancho

**CAN:** Amonio nitrato de cerio

**CCF:** Cromatografía en capa fina

**CG-EM:** Cromatografía de gases-espectrometría de masas

**CMC:** Condensación multicomponente

**COSY:** Correlated Espectroscopy (espectroscopía de correlación)

**c:** Cuarteta

**d:** Doblete

**dd:** Doble doblete

**ddd:** Doble doblete desdoblado

**IR:** Espectroscopía infrarroja

**HMBC:** Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (Correlación heteronuclear de

multiple enlace)

**HMQC**: Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (coherencia heteronuclear multiple cuántica)

**Hz**: Hertz

**IMIDA**: Imino Diels-Alder intramolecular

**J**: Constante de acoplamiento

***m/z***: Relación masa-carga

**m**: multiplete

**M<sup>+</sup>**: Ion molecular

**MW**: Micro waves (microondas)

**ppm**: Partes por millón

**pf**: Punto de fusión

**RMN**: Resonancia magnética nuclear

**s**: Singulete

**TFA**: Ácido trifluoroacético

**t<sub>R</sub>**: Tiempo de retención

**TITULO: SÍNTESIS EFECTIVA EN DOS PASOS DE 2-(*m*-AMINOARIL)-4-(2-OXOPIRROLIDINIL-1)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS, PRECURSORES DE POTENCIALES AGENTES ANTIFÚNGICOS, VÍA METODOLOGÍA DE IMINO-DIELS-ALDER UTILIZANDO LA REACCIÓN DE CONDENSACIÓN DE TRES COMPONENTES**

**Autor:** Arnold Rafael Romero Bohórquez\*

**Palabras Claves:** quinolina, Imino-Diels-Alder, Reacción Multi-componente.

**Descripción:**

Muchos derivados quinolínicos, de origen natural o sintético, han mostrado un amplio rango de actividad biológica, este hecho despertó el interés de los químicos orgánicos sintéticos, los cuales han venido desarrollando nuevas metodologías para la síntesis de estos compuestos; como es el caso de la reacción de condensación multicomponente vía imino-Diels-Alder (o reacción de Povarov) que es una de las más poderosas herramientas sintéticas para la construcción de heterociclos de seis miembros que contengan el nitrógeno como heteroátomo, entre los que se encuentran las piridinas y las quinolinas.

En este trabajo se diseñó e implementó una ruta sintética para la obtención rápida y efectiva de las 2-(3-nitroaril)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas usando como catalizador de la reacción el BiCl<sub>3</sub>, precursores de las nuevas 2-(3-aminoaril)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas aprovechando la versatilidad de la metodología imino-Diels-Alder a través de la reacción de condensación de tres componentes, y después de haber inequívocamente caracterizado las nuevas tetrahydroquinolinas, se realizó el estudio la estereoquímica del anillo tetrahydroquinolínico, es decir, la orientación de los grupos sustituyentes. A partir de dicho estudio se encontró que todas las tetrahydroquinolinas sintetizadas son *cis*-diastereoisómeros (endo-aductos de la reacción de Diels-Alder).

Por último, se obtuvieron, a partir de algunas tetrahydroquinolinas sintetizadas vía una eliminación fácil del grupo oxopirrolidínico, las nuevas 2-(3-nitroaril)quinolinas y la 6-cloro-2-(3-aminofenil)quinolina, compuestos con potencial actividad antifúngica y antiparasitaria. La eliminación de este grupo ofrece una buena posibilidad de generar las nuevas quinolinas C-2 sustituidas.

**TITLE: EFFECTIVE SYNTHESIS IN TWO PASSAGES OF 2-(M-AMINOARIL)-4-(2-OXOPIRROLIDINIL-1)-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINES, PRECURSORS OF POTENTIAL ANTIFUNGIC AGENTS, VIA METHODOLOGY DE IMINO-DIELS-ALDER USING THE REACTION OF CONDENSATION OF THREE COMPONENTS**

**Author:** Arnold Rafael Romero Bohórquez \*

**Key words:** quinoline, Imine-Diels-Alder, Multi-component Reaction.

**Description:**

Many quinolinic derivatives of natural or synthetic origin have shown a broad biological activity, this fact woke up the interest of synthetic organic chemists, which have come developing new methodologies for the synthesis from these compounds. As it is the case of the reaction of multicomponent condensation via imino-Diels-Alder (or reaction of Povarov) that is one of the most powerful synthetic tools for the construction of heterocyclic compounds of six members that contain nitrogen like heteroatom, between which are the pyridines and the quinolines

In this work, a synthetic route for the fast and effective obtaining of the 2-(3-nitroaryl)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolines was designed and implemented using  $\text{BiCl}_3$  as a catalyst of the reaction, precursors of the new 2-(3-aminoaryl)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolines, taking advantage of the versatility of the methodology of the imino-Diels-Alder reaction, through the condensation of three components. After to have unequivocally characterized the new tetrahydroquinolines, it was made the study the stereochemistry of the tetrahydroquinolinic ring, that is, the orientation of the substituent groups, from this study it was found that all the synthesized tetrahydroquinolines are *cis*-diastereoisomeros (endo-adducts of the reaction of Diels-Alder).

Finally, it was synthesized some tetrahydroquinolinas, via a easy elimination of the oxopyrrolidinic group, the new 2-(3-nitroaryl)quinolines and 6-chlorine-2-(3-aminephenyl)quinoline, compounds with potential antifungic and antiparasitic activity. The elimination of this group offers a good possibility of generating the new C-2 substituted quinolines.

## INTRODUCCIÓN

Desde que el químico ruso Povarov en los años 60 reportó la síntesis de la 2-fenilquinolina utilizando la reacción de imino-Diels-Alder bajo la influencia de un ácido de Lewis, se inició una gran carrera para llevar a cabo la síntesis de muchos compuestos heterocíclicos completamente nuevos o algunos que hasta la fecha necesitaban de transformaciones demasiado laboriosas o de varios pasos.

Pero fue hasta después de los años 90 cuando algunos químicos orgánicos sintéticos, comenzaron a estudiar y utilizar la metodología de la reacción de imino-Diels-Alder con mucha más dedicación, lo que llevó al descubrimiento y desarrollo de nuevos y mejores catalizadores desde el punto de vista ambiental; también se inició la síntesis asimétrica de derivados quinolínicos donde la cicloadición puede ser facilitada por la catálisis de un ácido de Lewis quirales y se comenzó a desarrollar lo que se denomina *síntesis convergente* o la llamada reacción de condensación multi-componente, que es una de las herramientas más útiles en la construcción rápida y “económica” de moléculas polisustituidas que se utiliza mucho en la química combinatoria y en la química medicinal para producir muchos modelos químicos en tiempo mínimo. Actualmente la reacción de imino-Diels-Alder de tres componentes se sitúa en los primeros métodos de síntesis de (tetrahydro)quinolinas.

El esqueleto quinolínico es un componente clave en compuestos biológicamente activos y ha sido de gran interés desde la síntesis de la quinolina. Los derivados quinolínicos, ya sean las tetrahydroquinolinas o las quinolinas de origen natural o sintético presentan amplia gama de actividad en sistemas biológicos, lo que ha

generado a lo largo de la historia el desarrollo de un número importante de derivados, que han presentado una amplia variedad de bioactividades. Entre estos derivados se destacan las 2-arilquinolinas y las tetrahydroquinolinas, entre otros.

Por otro lado, la síntesis de compuestos que presentan actividad antimicótica y antibacteriana se ha estudiado ampliamente en las últimas décadas con el objeto de crear compuestos cada vez más activos y menos tóxicos para las células humanas y comprender como actúan sobre los agentes patógenos.

En este sentido se debe notar la importancia y la actualidad de la búsqueda de remedios efectivos contra los hongos patógenos que causan graves daños en el organismo humano.

Con la necesidad obvia de combatir las enfermedades producidas por estos organismos, ha habido un progreso significativo en el desarrollo e implementación de estrategias para lograr nuevos agentes antifúngicos. El tratamiento de infecciones producidas por hongos, especialmente en los pacientes inmunodeficientes es un problema que se ve incrementado en la medicina moderna.

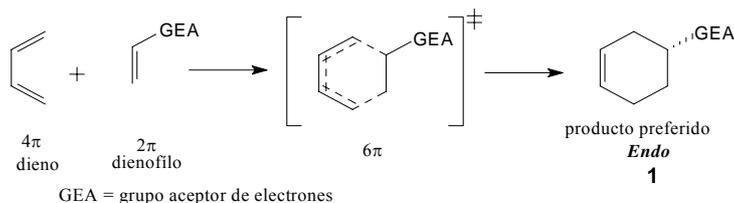
Continuando con la investigación del Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina sobre la búsqueda de antifúngicos o antibacterianos entre diferentes sustancias heterocíclicas nitrogenadas, este trabajo está encaminado hacia el desarrollo de nuevos compuestos, en especial, sintetizar compuestos que sean modelos atractivos en la búsqueda de los inhibidores selectivos de la biosíntesis de la pared celular de los hongos patógenos.

## 1. ESTADO DEL ARTE

### 1.1. REACCIÓN DE DIELS-ALDER

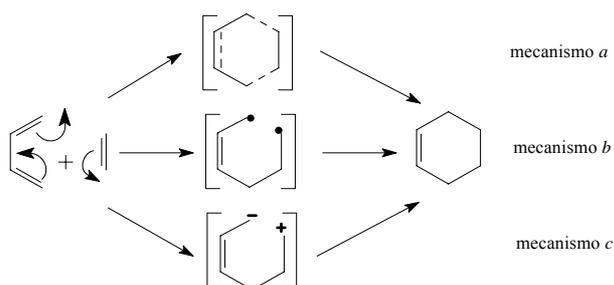
La reacción de Diels-Alder (cicloaddición [4+2]) juega un papel muy importante desde el punto de vista mecanístico en la síntesis orgánica; esta reacción usualmente no requiere un catalizador o iniciador y a menudo toma lugar a temperatura ambiente o con un calentamiento moderado, resultando un anillo de seis miembros que es formado a partir de dos fragmentos, un dieno (C=C) y un dienófilo (C=C-C=C), vía un estado de transición con ordenamiento cíclico (esquema 1). Los seis electrones  $\pi$  de los dos compuestos de partida forman una nube de electrones común en un campo de seis núcleos, similar a los seis electrones  $\pi$  de la nube aromática (un estado de transición cuasi aromático). Este efecto de aromatización conduce al estado de transición a un punto bajo en la curva de energía potencial, y consecuentemente, la reacción presenta una baja barrera de activación. El estado de transición para el dieno puede ser formado con diferente orientación de los reactantes, y así se pueden obtener dos productos isómeros; típicamente el estado de transición endo es el más favorable y se produce el aducto endo **1**.<sup>1</sup>

**Esquema 1.** Estado de transición para una reacción tipo Diels-Alder.



Actualmente, se discuten tres posibles mecanismos para la reacción de Diels-Alder sin catalizador (esquema 2). El mecanismo *a*, donde el estado de transición es hexacíclico y no existen intermediarios, la reacción es concertada y ocurre en un solo paso. En el mecanismo *b*, un extremo del dieno se une a un extremo del dienófilo para primero dar un di-radical y entonces, en un segundo paso, se unen los extremos formando un enlace sencillo. El tercer mecanismo *c*, es similar al mecanismo *b*, pero el enlace inicial y el siguiente se forman por movimiento del par de electrones, con un intermediario iónico (zwitter-ión). Existe bastante evidencia que soporta el mecanismo *a*, sin olvidarse que es posible que la reacción ocurra por un mecanismo radical o iónico.<sup>2</sup>

**Esquema 2.** Tres posibles mecanismos para la reacción de Diels-Alder.



## 1.2. REACCIÓN IMINO-DIELS-ALDER

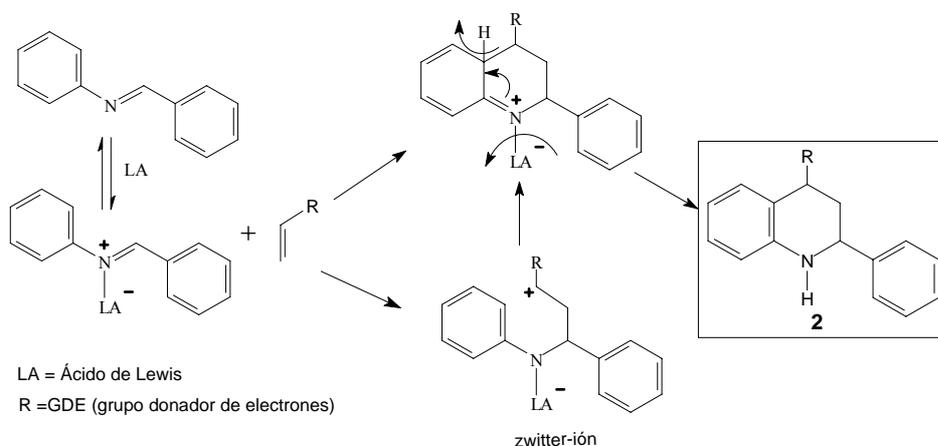
La reacción de imino-Diels-Alder es una de las más poderosas herramientas sintéticas para la construcción de heterociclos de seis miembros que contengan el heteroátomo nitrógeno, tales como piridina y quinolinas.<sup>3</sup>

Algunos derivados de iminas aromáticas actúan como heterodienos y experimentan la reacción de imino-Diels-Alder con varios dienófilos, conduciendo a la formación de tetrahydroquinolinas. Sin embargo, esta reacción casi siempre requiere un ácido de Lewis como catalizador. Se considera que esta reacción de Diels-Alder es una cicloadición de demanda inversa de electrones.<sup>4</sup>

### 1.2.1. Reacción de imino-Diels-Alder catalizada por un ácido de Lewis

Se sabe, que la cicloadición de N-arilimininas con dienófilos ricos en electrones es facilitada casi siempre por un ácido de Lewis (esquema 3). En este caso, las N-arilaldimininas actúan como 2-azadienos en el proceso de cicloadición de Diels-Alder.

**Esquema 3.** Reacción de Diels-Alder por pasos catalizada por un ácido de Lewis.



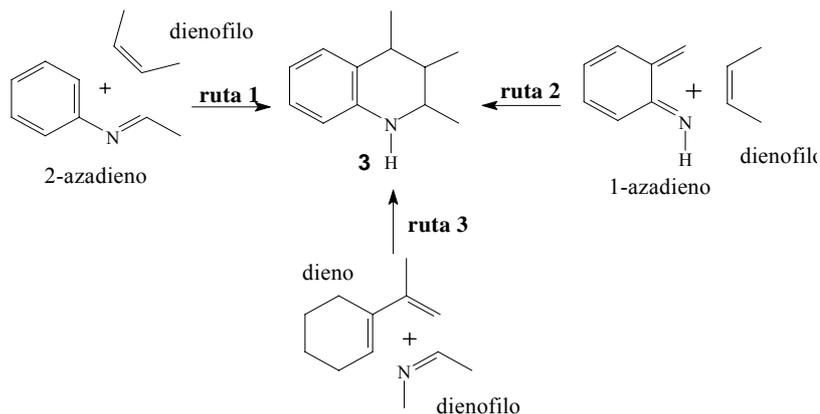
El acomplejamiento reversible con el ácido de Lewis nos da sistemas 2-azadiénicos más reactivos en un proceso Diels-Alder que puede ser, como ya se había mencionado, concertado o iónico; este resultado se debe a un decrecimiento en la energía entre el orbital molecular vacío de menor energía (azadieno) y el orbital molecular lleno de mayor energía (dienófilo).<sup>5</sup>

### 1.2.2. Preparación de (tetrahidro)quinolina vía reacción de cicloadición

La reacción de cicloadición  $[4\pi+2\pi]$  representa uno de los métodos de síntesis más efectivos para la construcción de derivados quinolínicos y donde se observa mejor el potencial y la versatilidad sintética de este método es en la reacción aza-Diels-Alder. Esta reacción catalizada por ácidos de Lewis se puede realizar de diferentes maneras dependiendo de la estructura de los sustratos de partida (esquema 4, rutas 1-3).

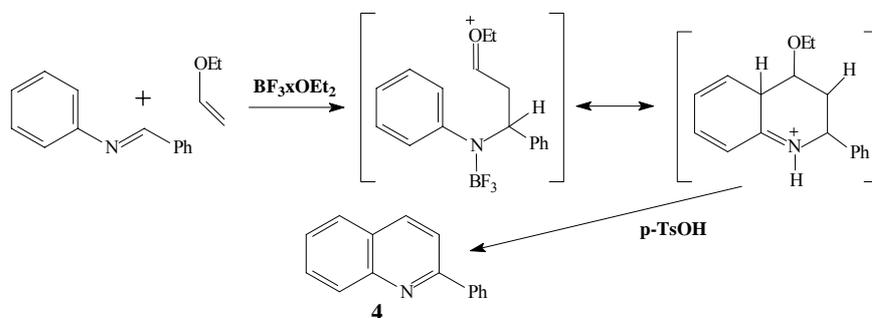
Las bases de Schiff son los sustratos que con mayor frecuencia se usan en estas reacciones, debido a que pueden participar como dienos (2-azadienos ó 1-azadienos) (ruta 1 y ruta 2) y como dienófilo (ruta 3). Las tres rutas dan posibilidad de obtener el sistema tetrahydroquinolínico (3).<sup>6</sup>

**Esquema 4.** Rutas para la construcción del sistema tetrahydroquinolínico.



En los años 60 los químicos rusos Povarov y Grigos reportaron la síntesis de la 2-fenilquinolina (4) por la reacción entre una base de Schiff y un éter insaturado, bajo la influencia de dieterato trifluoruro de boro y seguido de un tratamiento con ácido p-toluensulfónico<sup>7</sup> (esquema 5) con lo que mostraron, por primera vez, que las N-aril aldiminas pueden jugar el papel de componentes “2-azadiénicos”, puesto que en estos compuestos el enlace C=C conjugado lo aporta el anillo del benceno. La activación de estos “azadienos” se realiza con un ácido de Lewis, el cual al coordinar con el átomo de nitrógeno azometínico, aumenta las propiedades electrofílicas del dieno.<sup>6</sup>

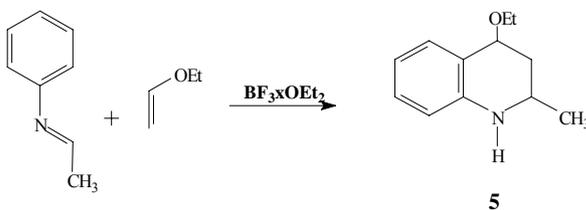
**Esquema 5.** Síntesis de 2-fenilquinolina usando la reacción de imino-Diels-Alder.



### 1.2.3. Síntesis de (tetrahydro)quinolinas a partir de iminas y éteres olefínicos

Investigando la química de la cicloadición de aldiminas de anilina el grupo de Povarov encontró que la cicloadición de Diels-Alder de 2-azadienos eléctricamente neutros pueden ser catalizada por un ácido de Lewis, por consiguiente, el complejo N-etilidenanilina acetaldehído-trifloruro de boro es transformado a la 2-metil-tetrahydroquinolina (**5**) por la cicloadición con dienófilos éter enólicos<sup>5</sup> (esquema 6).

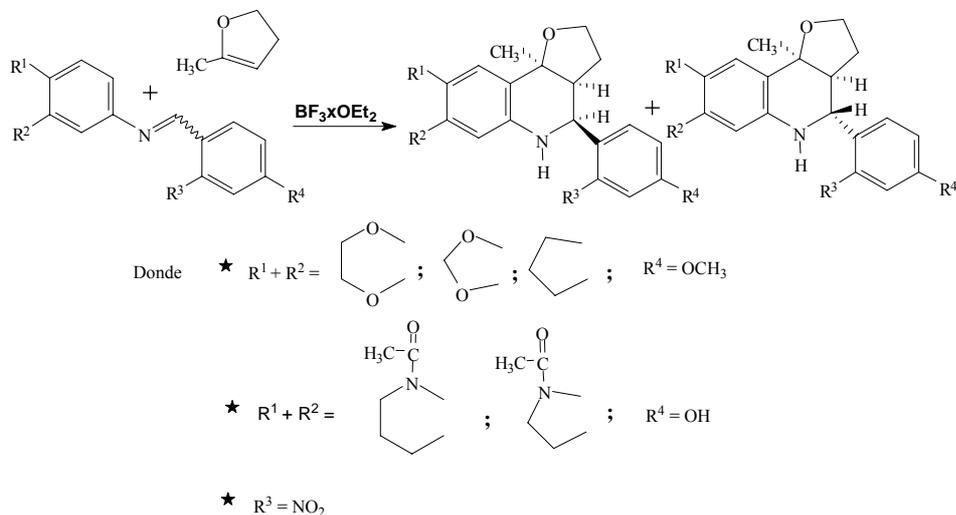
**Esquema 6.** Síntesis de 4-etoxi-2-metil-tetrahydroquinolina, usando el  $\text{BF}_3 \cdot \text{xOEt}_2$  como catalizador.



Después de los trabajos de Povarov, surgió una lista amplia de trabajos donde se utilizan las iminas como dienos y éteres vinílicos, acíclicos o cíclicos como dienófilos.

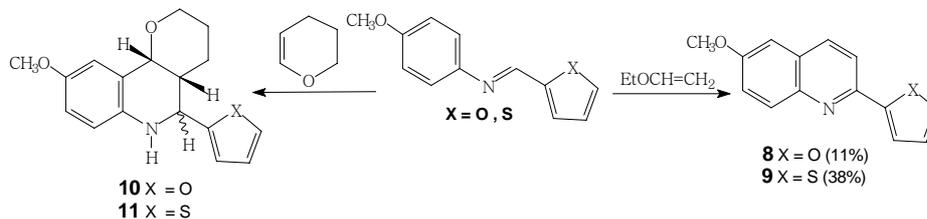
A comienzos de los años 70, Elslager y colaboradores<sup>8</sup>, estudiaron la estereoquímica de la tetrahydroquinolina-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-9b-metil-4-fenilfuro[3,2-c]quinolina (igual que las que se muestran en el siguiente esquema y donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son protones), la cual había sido preparada por Povarov, y mostraron la síntesis de nuevas tetrahydroquinolinas donde usan como dienófilo el 2,3-dihidro-5-metilfurano con diferentes N-bencilidenanilinas<sup>9-12</sup> (esquema 7).

**Esquema 7.** Síntesis de tetrahidroquinolinas usando el dienófilo 2,3-dihidro-5-metilfurano.



Ya en los años 80, el profesor Kametani utilizó la reacción de cicloadición [4+2] de bases de Schiff catalizada por  $\text{BF}_3 \cdot x\text{OEt}_2$  para la obtención de las tetrahidroquinolinas (**10,11**) cuando el dienófilo era 3,4-dihidro-2H-pirano, y quinolinas (**8,9**) cuando el dienófilo era etil vinil éter (esquema 8); y cabe recalcar, que muchos de los compuestos que sintetizaron Kametani y sus colaboradores presentan sustitución en  $\text{C}_2$  debido a la reactividad y estabilidad de las bases de Schiff.<sup>13</sup>

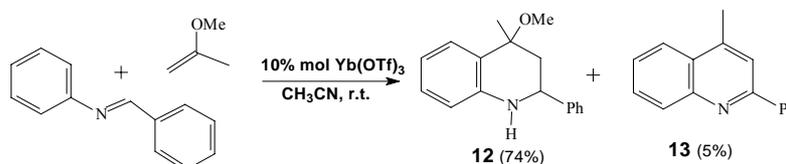
**Esquema 8.** Bases de Schiff como precursores de las tetrahidroquinolinas y quinolinas.



Pero, fue hasta después de los años 90 cuando algunos investigadores, químicos orgánicos sintéticos, comenzaron a estudiar y utilizar la metodología de la reacción de imino-Diels-Alder con mucho más dedicación y se desarrollaron o encontraron

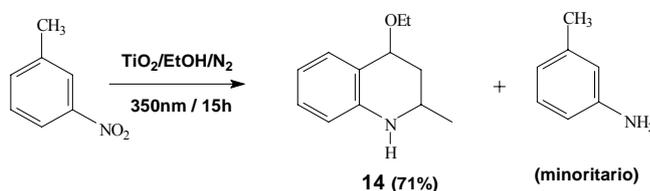
nuevos y mejores catalizadores (desde el punto de vista ambiental, lo que hace referencia a la química verde) que son efectivos en la activación catalítica de las iminas, como es el caso de los triflatos de lantánidos [Ln(OTf)<sub>3</sub>], utilizados inicialmente por Kobayashi<sup>14</sup> en 1995, el cual utilizó N-bencilidenanilinas, 2-metoxipropeno como el alqueno activado, el triflato de yterbio, [Yb(OTf)<sub>3</sub>] como el catalizador, en una relación molar del 10%, acetonitrilo como solvente y temperatura ambiente, con lo que se obtuvo la tetrahydroquinolina (**12**) con rendimientos del 74%, y la quinolina (**13**) que se forma por deshidratación alcohólica (esquema 9).

**Esquema 9.** Síntesis de tetrahydroquinolinas promovidas por triflato de yterbio.



El mismo año se publicó el trabajo de Park y colaboradores donde muestran la síntesis de 4-etoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**14**) a partir de nitroárenos, etanol y óxido de titanio, mediada con luz ultra-violeta, utilizando una reacción one-pot<sup>15</sup> (esquema 10).

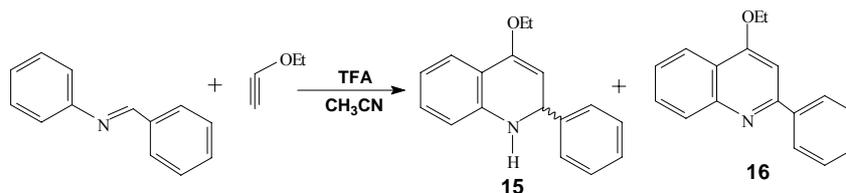
**Esquema 10.** Síntesis “one-pot” de tetrahydroquinolinas mediada por luz ultravioleta.



Luego comenzaron a utilizar nuevas condiciones de reacción para llevar a cabo la síntesis de la quinolina (**16**) y la dihydroquinolina (**15**), usando N-bencilidenanilina y

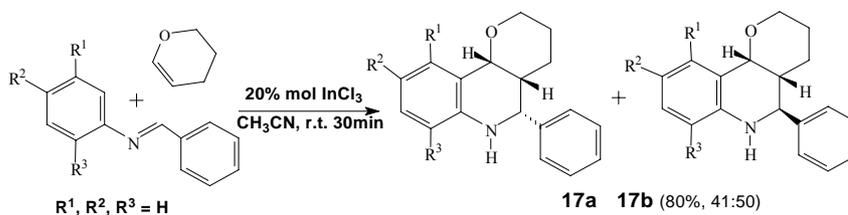
etoxiacetileno, en presencia del ácido trifluoroacético (TFA), en acetonitrilo y temperatura ambiente <sup>16</sup> (esquema 11).

**Esquema 11.** Síntesis de dihidroquinolinas y quinolinas usando el etoxiacetileno.



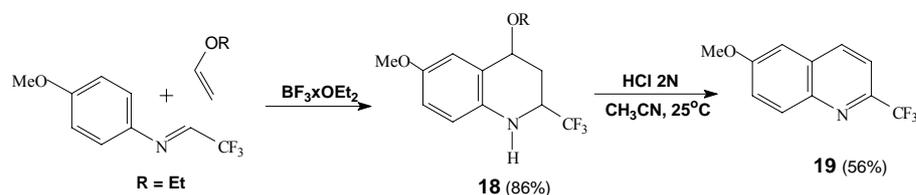
Perumal y colaboradores <sup>17</sup> utilizaron el tricloruro de indio anhídrido (InCl<sub>3</sub>) como un nuevo y efectivo catalizador, el cual fue usado en la reacción de imino-Diels-Alder entre 3,4-dihidro-2*H*-pirano y indeno con bases de Schiff, para obtener pirano[3,2-*c*]quinolinas (**17a,b**) (esquema 12).

**Esquema 12.** Síntesis de tetrahydroquinolinas catalizada por InCl<sub>3</sub>.



Crousse y Bégué <sup>4,18</sup> sintetizaron algunos derivados tetrahydroquinolínicos considerando el extraordinario potencial biológico de las moléculas que contienen en su estructura el grupo trifluorometílico. Teniendo en cuenta lo anterior llevaron a cabo el estudio de la reacción imino-Diels-Alder con las  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-N-aril aldiminas (esquema 13).

**Esquema 13.** Síntesis de tetrahydroquinolinas y quinolinas con el grupo trifluorometílico.



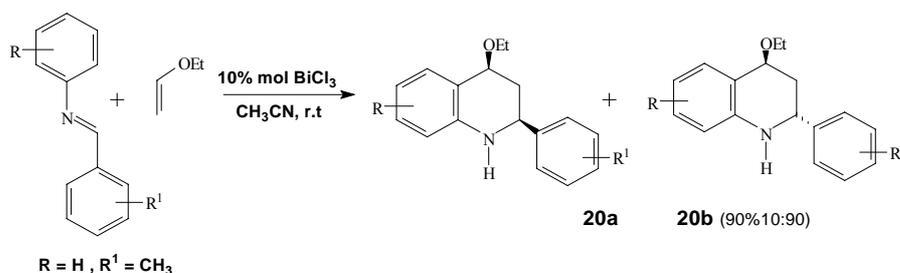
Los autores reportaron que la imina reacciona como un heterodieno para los vinil alquil éteres, lo que genera la tetrahydroquinolina (**18**) en la presencia de un ácido de Lewis, y también extendieron la reacción a otros dienófilos para preparar diferentes parientes de las 2-CF<sub>3</sub>-tetrahydroquinolinas.

Como catalizador de la reacción se utilizó el triflato de yterbio Yb(OTf)<sub>3</sub> (5% mol) en acetonitrilo a temperatura ambiente además del BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, y se pudo determinar que los resultados o rendimientos para cada uno son muy similares, por ejemplo, para el etil vinil éter el rendimiento fue del 86% con ambos catalizadores.

También cabe recalcar que las quinolinas (**19**) se obtenían sometiendo la respectiva tetrahydroquinolina a una hidrólisis ácida con HCl 2N, en acetonitrilo y a temperatura ambiente por aproximadamente 14 horas (esquema 13).

Ramalingan y colaboradores<sup>19</sup> llevaron a cabo la síntesis de tetrahydroquinolinas **20** con altos rendimientos, utilizando como catalizador el BiCl<sub>3</sub> (10% mol); y diferentes dienófilos, acetonitrilo como solvente y temperatura ambiente para todas las reacciones (esquema 14).

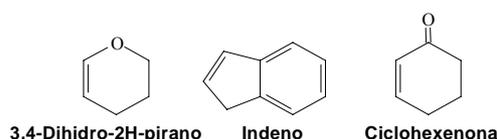
**Esquema 14.** Síntesis de tetrahydroquinolinas catalizada por BiCl<sub>3</sub>.



Las propiedades catalíticas de las sales de bismuto (III) como ácidos de Lewis, curiosamente, sólo se desarrollaron recientemente. Dichas sales ya se han usado para catalizar una amplia variedad de reacciones, como por ejemplo, la reacción de Michael, acilaciones, en especial, la acilación de Friedel-Crafts, oxidación de alquenos, epóxidos, y también la condensación de Knoevenagel, entre muchas otras.

Los diferentes alquenos activados (dienófilos) que se usaron para esta reacción fueron los que se muestran en la figura 1.

**Figura 1.** Diferentes alquenos activados utilizados en la reacción de imino-Diels-Alder.



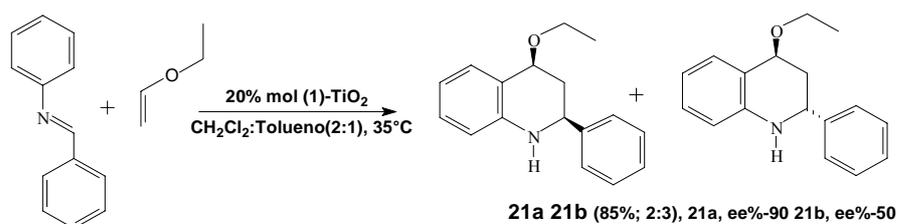
La potente acidez de ácido de Lewis que presenta el Bi (III) se le atribuye a la protección débil entre los electrones de la capa  $4f$  (contracción lantanoide; que se refiere a disminución constante de tamaño a lo largo de la serie del cerio al lutecio), y al efecto relativista responsable de la estabilización del par de electrones inertes del orbital  $6s$ .

Este nuevo interés hacia el bismuto es comprensible. Cada vez más, los catalizadores y los procesos en que se usan, deben ser consistentes con los estándares ecológicos. El bismuto es el elemento menos tóxico de los metales pesados. La bioquímica, la toxicología y los efectos ambientales de los compuestos del bismuto han sido reportados recientemente y esto ha llevado a clasificar a dichos compuestos como catalizadores ecológicos “amistosos”.<sup>20</sup>

Luego, Sundararajan y sus colaboradores<sup>21</sup> mostraron la primera síntesis asimétrica de derivados quinolínicos (**21**), entre dienófilos ricos en electrones y dienos pobres en

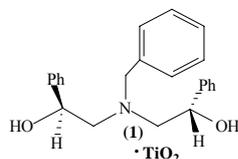
electrones aprovechando la reacción de imino-Diels-Alder y donde se utilizaba como ácido de Lewis un complejo quiral de Ti(IV) y como solvente una mezcla de diclorometano y tolueno (esquema 15). Se encuentra en la literatura que la reacción de Diels-Alder con demanda inversa de electrones (IED-DA), además de ser una reacción muy importante en la síntesis orgánica sintética, permite la formación de aductos regio- y estereo- controlada en una simple operación, y también puede ser usada en la síntesis de tetrahydroquinolinas, donde la cicloadición de 2-azadienos, pobres en electrones con dienófilos ricos en electrones, puede ser facilitada por la catálisis de un ácido de Lewis quiral.

**Esquema 15.** Síntesis de tetrahydroquinolinas facilitada por un ácido de Lewis quiral.



El catalizador **(1)-TiCl<sub>2</sub>** (figura 2) recibe el nombre IUPAC de (R,R)-3-benzil-1,5-dihidroxi-1,5-difenilpentano (1) ligado a Ti(IV) y fue el que se utilizó en este trabajo.

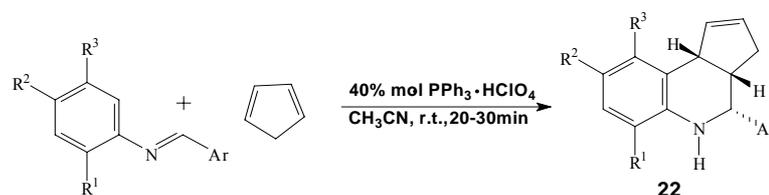
**Figura 2.** Ácido de Lewis quiral (un catalizador de la reacción de imino-Diels-Alder).



Hace falta notar, que Sundararajan y sus colaboradores encontraron que la reacción de condensación de tres componentes, en tolueno, por preparación *in situ* (por adición de una amina y un aldehído) en la presencia de un dienófilo no fue nada exitosa.<sup>21</sup>

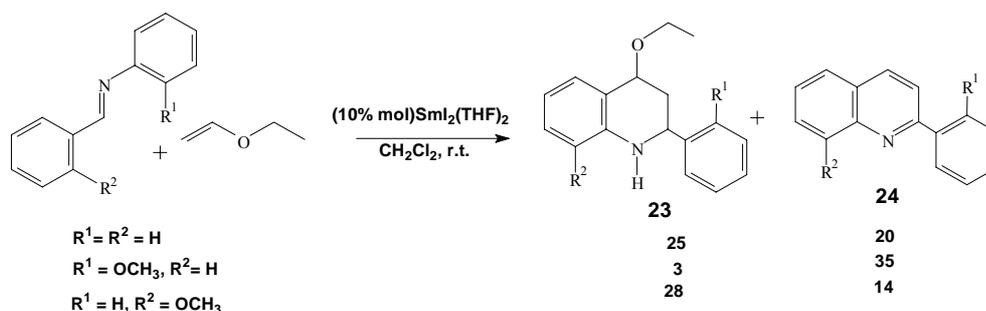
El mismo año, Perumal y otros<sup>22</sup> reportaron que el perclorato de trifetilfosfato (PPh<sub>3</sub>HClO<sub>4</sub>) o TPP cataliza eficientemente la reacción de imino-Diels-Alder entre N-aril aldiminas y el ciclopentadieno para dar la formación de la tetrahidroquinolina (**22**) con un rendimiento del 68% (esquema 16), y 3,4-dihidro-2*H*-pirano con un rendimiento del 91%.

**Esquema 16.** Síntesis de tetrahidroquinolinas catalizada por PPh<sub>3</sub>HClO<sub>4</sub>.



Collin y colaboradores<sup>23</sup> estudiaron el diyodo de samario (SmI<sub>2</sub>) como catalizador de la reacción de imino-Diels-Alder. En presencia de este catalizador (10% molar) las iminas reaccionan con el vinil etil éter para generar la tetrahidroquinolina (**23**) esperada y la quinolina (**24**) con bajos rendimientos (esquema 17).

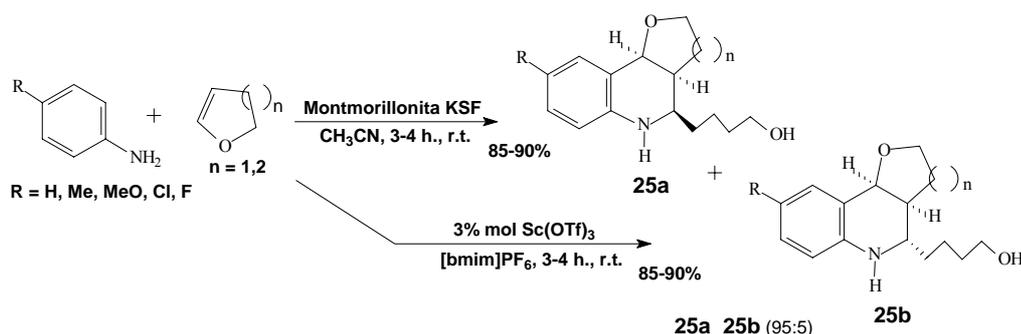
**Esquema 17.** Síntesis de tetrahidroquinolinas catalizada por SmI<sub>2</sub>.



Yadav y otros reportaron<sup>24,25</sup> la síntesis efectiva de pirano- o furo[3,2-*c*]quinolinas (**25**) a partir de anilinas sustituidas y 3,4-dihidro-2*H*-pirano (dihidrofurano) (esquema 18). Los autores proponen que en las condiciones ácidas escogidas los éteres enólicos cíclicos dan las iminas con la apertura del ciclo, las cuales reaccionan enseguida con otra molécula cíclica formando el esqueleto del pirano(furo)[3,2-*c*]quinolinas. Tanto

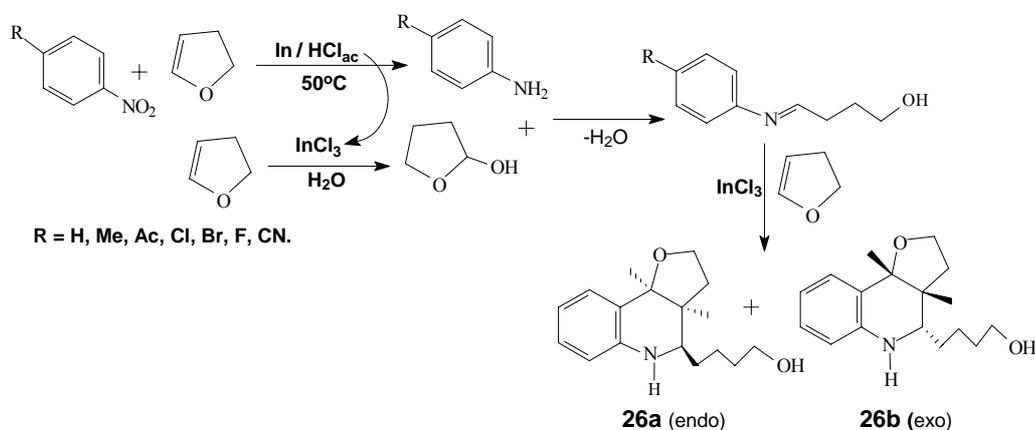
la montmorillonita como el triflato de escandio favorecen la formación del isómero endo (producto **25a**), ofreciendo excelentes rendimientos. Este último catalizador fue inmovilizado en los líquidos iónicos (hexafluoruro de fosfato de 1-butil-3-metilimidazolio). Ambas versiones pueden ser consideradas como proceso de dominó.

**Esquema 18.** Síntesis de tetrahydroquinolinas con un proceso de dominó.



Otro ejemplo del proceso de domino en que se forman las furo[3,2-*c*]quinolinas es reportado por científicos chinos.<sup>26</sup> Su síntesis consiste en usar los nitrobenzenos y el 2,3-dihidrofurano en presencia de indio y ácido clorhídrico. Estas condiciones catalizan la formación de N-arilimina que reacciona con el dihidrofurano para dar, por fin, las furo[3,2-*c*]quinolinas (**26**) (esquema 19).

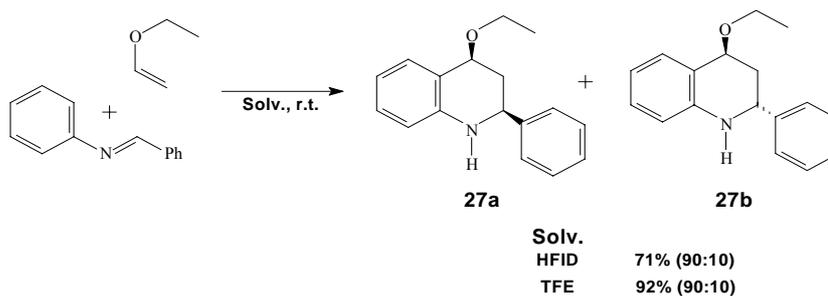
**Esquema 19.** Proceso domino catalizado por la presencia de indio y ácido clorhídrico.



La desventaja de este proceso es la formación de mezcla de isómeros endo- y exo-, cuyas relaciones son casi iguales.

Recientemente, químicos franceses demostraron que en los solventes de alto poder ionizante y de baja nucleofilia (hexafluoroisopropilo - HFIP o trifluoroetanol – TFE) se pueden realizar las cicloadiciones de imino-Diels-Alder entre la N-bencilidenanilina y varios éteres enólicos *sin necesidad de usar catalizadores*.<sup>27</sup> Así, al hacer reaccionar esta imina y el vinil etil éter en los disolventes mencionados a temperatura ambiente, se forma la 4-etoxi-2-feniltetrahidroquinolina (**27**) con rendimientos de 71 y 92% respectivamente, y con alta estereoselectividad (se forma el isómero cis-) (esquema 20).

**Esquema 20.** Síntesis de tetrahidroquinolinas utilizando solventes con alto poder ionizante.



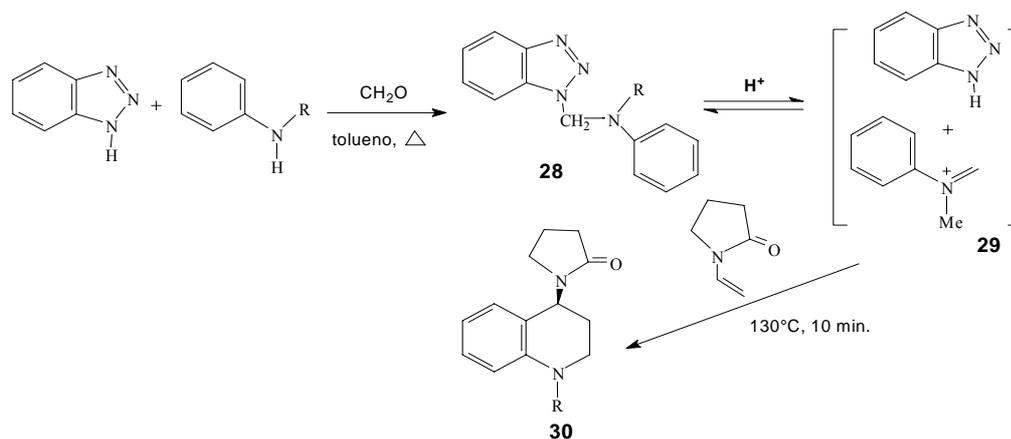
El uso de otros éteres enólicos (dihidro-2*H*-pirano y dihidrofurano) en este sistema da lugar a la formación de pirano(furo)[3,2-*c*]quinolinas con buenos rendimientos, pero sin estereoselectividad.

#### 1.2.4. Preparación de (tetrahidro)quinolina a partir de iminas y enamidas

Los pioneros en utilizar el benzotriazol (BtH) para promover la síntesis de THQs multi-sustituidas fueron el profesor Katritzky<sup>28</sup> y colaboradores. Los derivados del benzotriazol, N-alkil-1-fenil-1*H*-benzotriazol-1-metanaminas (**28**) obtenidas del benzotriazol, formaldehído y N-alkil-anilinas, resultaron ser sustratos versátiles y

útiles en la reacción de imino-Diels-Alder catalizada por el ácido de Brønstead (*p*-TsOH) (esquema 21).

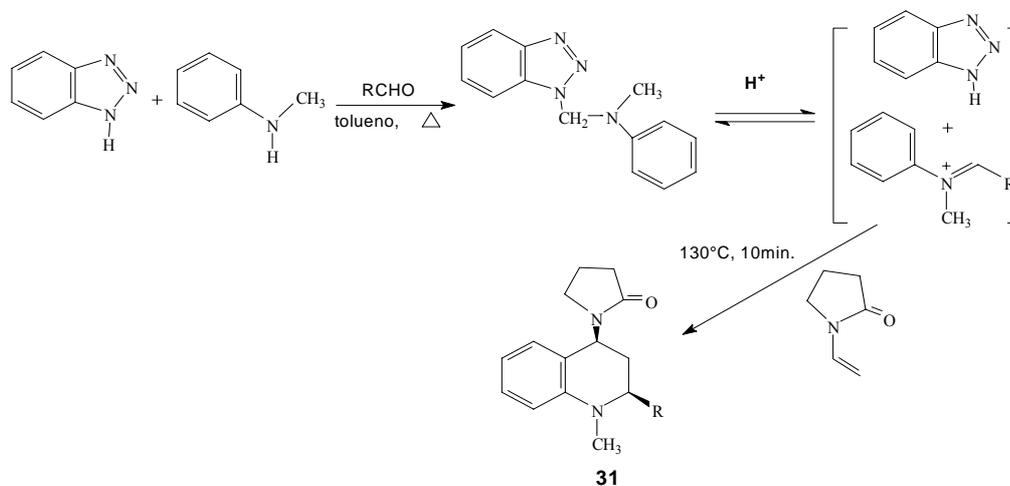
**Esquema 21.** Derivados del benzotriazol, “precursores versátiles de tetrahydroquinolinas”.



En presencia del *p*-TsOH los compuestos (28) generan cationes de 2-azadienos (29), los cuales reaccionan con la vinil-2-pirrolidona para producir las tetrahydroquinolinas (30) con excelentes rendimientos (> 90%) (esquema 21).

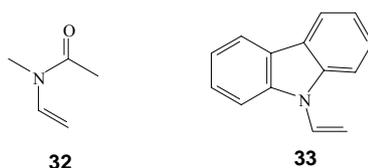
Cuando se usaron como aldehídos, el fenilacetaldehído o el iso-pronal en lugar de formaldehído bajo las mismas condiciones, se formaron las 1-metil-tetrahydroquinolinas cis-(31) (esquema 22).

**Esquema 22.** Síntesis de tetrahydroquinolinas utilizando otro derivado del benzotriazol.



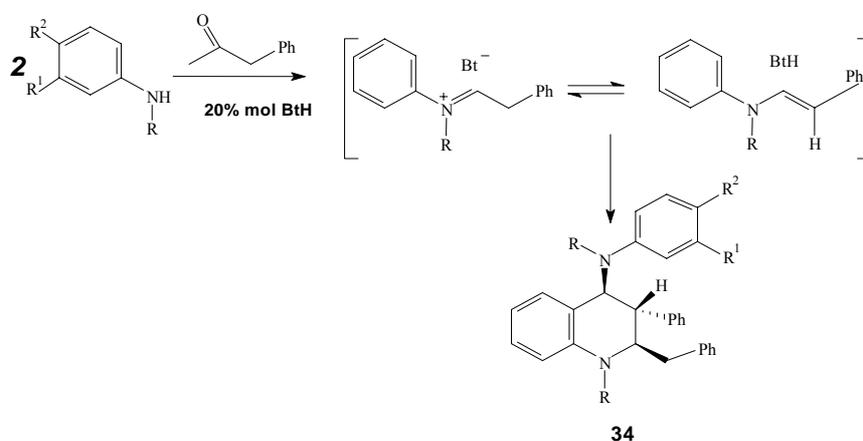
Los mismos autores estudiaron estas reacciones con las otras N-vinilamidas (**32** y **33**) (figura 3).

**Figura 3.** Algunas N-vinilamidas usadas en la síntesis de tetrahydroquinolinas.



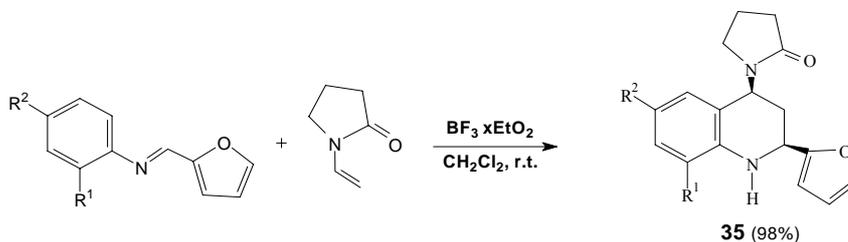
El trabajo de Fang y colegas<sup>29</sup> es una extensión de la metodología basada en la reactividad impresionante del benzotriazol, donde se utiliza un exceso de N-alquilanilinas, aldehídos y benzotriazol. En presencia del benzotriazol en etanol se forman tanto iones iminio como en aminas, que reaccionan entre sí dando lugar a la formación de 4-N-arilamino tetrahydroquinolinas sustituidas (**34**) (Esquema 23).

**Esquema 23.** Síntesis de 4-N-arilamino tetrahydroquinolinas sustituidas.



Por último, hace falta mencionar el primer trabajo<sup>30</sup> del LSOF en este sentido donde se describe la síntesis estereoselectiva de nuevas 2- $\alpha$ -fúril tetrahydroquinolinas sustituidas (**35**) a partir de N- $\alpha$ -furfurilidenanilinas y 1-vinil-2-oxopirrolidona en presencia de  $\text{BF}_3 \times \text{EtO}_2$  (20% mol) a temperatura ambiente (23-25°C) en diclorometano (esquema 24).

**Esquema 24.** Síntesis de 2- $\alpha$ -fúril-4-(2-oxo-pirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas.



### 1.2.5. Síntesis de THQ usando la reacción de condensación multi-componente.

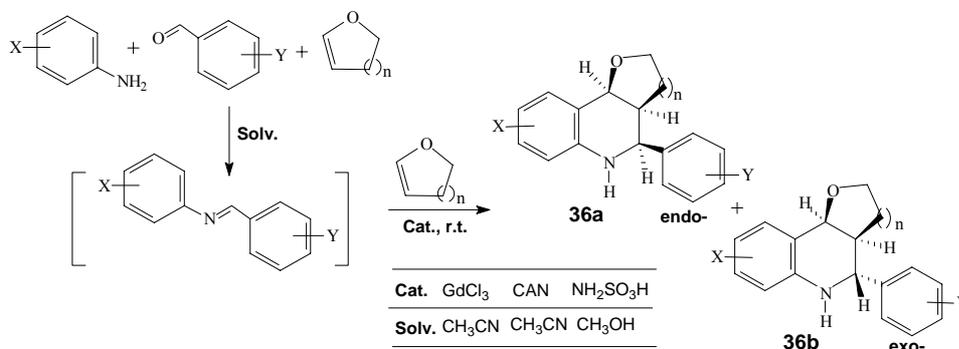
Las reacciones de condensación multi-componente (CMC) son herramientas útiles en la construcción rápida y “económica” de moléculas polisustituidas que se utiliza mucho en la química combinatoria y química medicinal para producir muchos modelos químicos en tiempo mínimo. Esta metodología es muy útil cuando se aplica a la síntesis en fase sólida.

Debido a la importancia de los derivados (tetrahydro)quinolínicos, se desarrollaron muchos métodos de su obtención. Actualmente la reacción de imino-Diels-Alder de tres componentes se sitúa en los primeros métodos de síntesis de (tetrahydro)quinolinas tanto en fase soluta<sup>31</sup>, como en fase sólida.<sup>32</sup>

Muchos grupos de químicos sintéticos explotan la metodología de reacción de imino-Diels-Alder de tres componentes en fase soluta para obtener diversas moléculas heterocíclicas, sobre todo, las pirano(furo)[3,2-*c*]quinolinas.

La condensación de anilinas, benzaldehídos y dihidro-2*H*-pirano (o dihidrofurano) se realiza en solventes polares en presencia de un catalizador ácido para formar tetrahydroquinolinas condensadas (**36**) según el esquema general (esquema 25).

**Esquema 25.** Reacción de imino-Diels-Alder de tres componentes en fase soluta.



Quian y colaboradores<sup>31</sup> usaron el cloruro de gadolinio (GdCl<sub>3</sub>) y acetonitrilo, lo que dio la mezcla de tetrahydroquinolinas (**36**), donde predominaron isómeros endo (productos **36a**). El uso de amonio nitrato de cerio (CAN) como catalizador y también acetonitrilo promueve la formación de la mezcla (**36**) donde prevalecen isómeros exo (productos **36b**).<sup>33</sup> La utilización del ácido sulfámico como catalizador suave, asequible comercialmente, el cual no necesita de condiciones anhidras y metanol, no cambia la última tendencia, es decir, favorece la formación de isómeros exo- en general.<sup>34</sup>

Todas estas síntesis ocurren en condiciones fáciles de realizarse y dan los productos deseados con buenos rendimientos que superan un 80% en general.

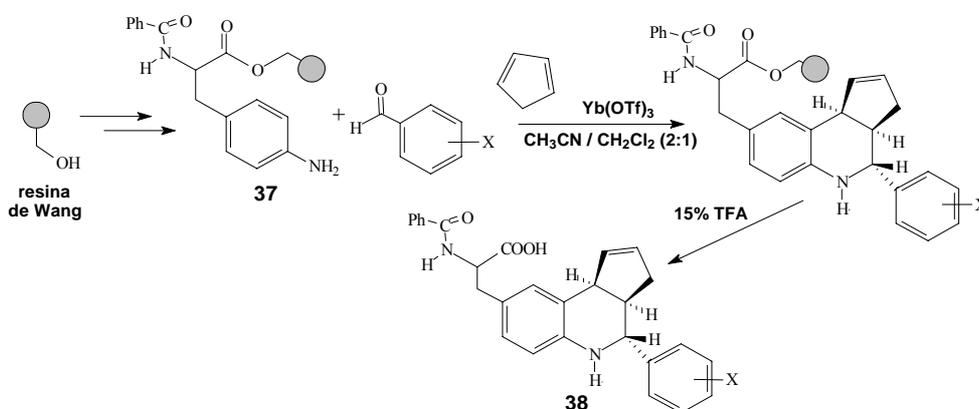
La segunda modificación de esta reacción CMC, usando cualquier componente inmovilizado con polímeros (resinas), tiene mucho futuro, sobre todo, en la química combinatoria que está al servicio de la industria farmacéutica.

En la reacción de imino-Diels-Alder de tres componentes todos los reactantes, incluyendo catalizador, pueden, en principio, ser anclados a las resinas adecuadas; así, existe posibilidad de usar: i) anilinas inmovilizadas con resinas; ii) aldehídos

inmovilizados; iii) alquenos anclados al polímero y iv) catalizador soportado en el polímero.

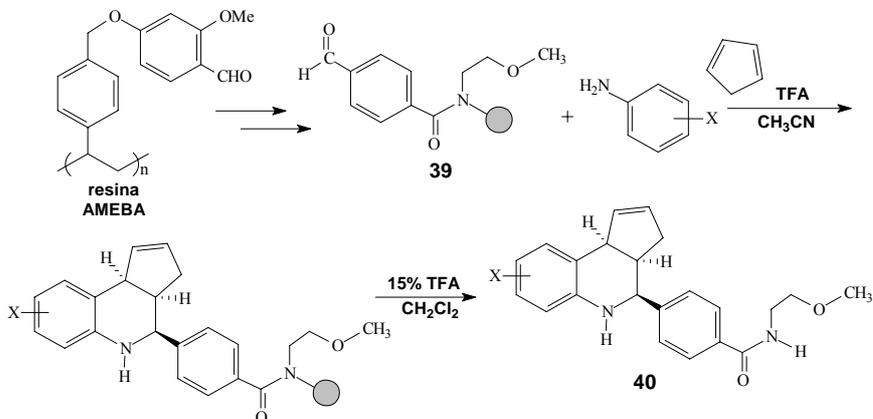
Las tres primeras posibilidades se realizaron en los trabajos de Kiselyov.<sup>32, 35</sup> La síntesis de tetrahidroquinolinas polisustituidas (**38**), usando la anilina anclada a la resina (**37**), benzaldehídos y alquenos en presencia del triflato de yterbio permitió crear las librerías pequeñas<sup>32</sup> (esquema 26).

**Esquema 26.** Reacción de imino-Diels-Alder con la amina anclada en un polímero.



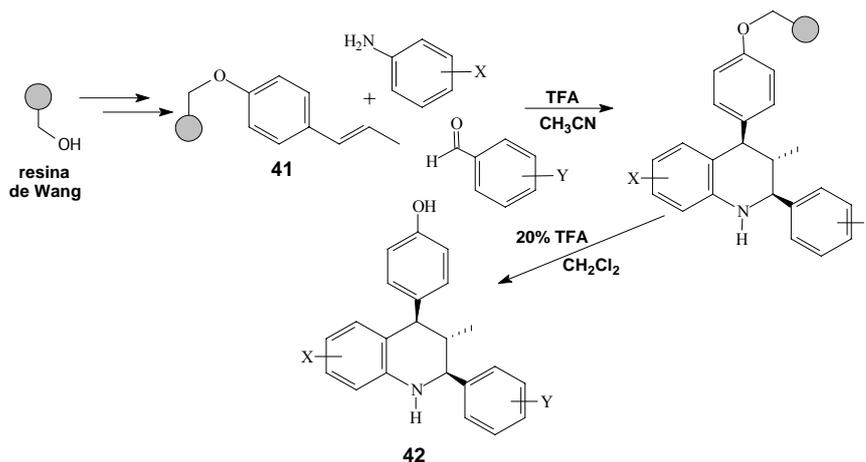
La otra síntesis de tetrahidroquinolinas (**40**) parecida se realizó usando el 4-carboxibenzaldehído, inmovilizado en la resina AMEBA (ácido sensible metoxi benzaldehido, **39**), anilinas y alquenos en presencia de TFA (1% mol) en acetonitrilo<sup>35</sup> (esquema 27).

**Esquema 27.** Reacción de imino-Diels-Alder con el aldehído anclado en un polímero.



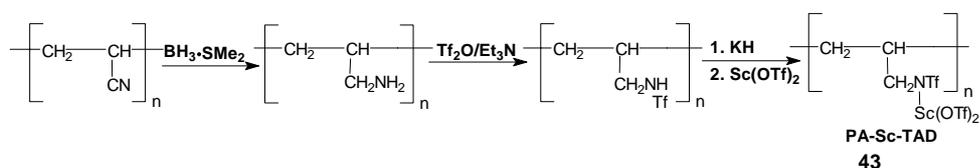
Para preparar la nueva librería de tetrahydroquinolinas (**42**), se usaron estereno inmovilizados con resinas de Wang (**41**), varias anilinas y aldehídos en presencia de TFA (1% mol) en acetonitrilo<sup>35</sup> (esquema 28).

**Esquema 28.** Reacción de imino-Diels-Alder con el alqueno anclado en un polímero.



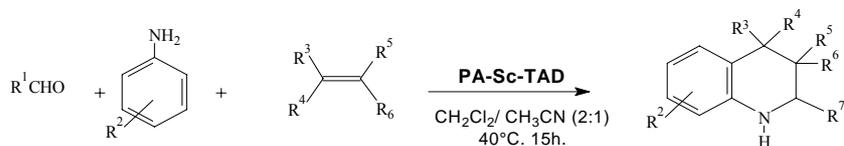
Kobayashi y Nagayama,<sup>36</sup> también reportaron un método para la preparación de una librería de derivados de quinolinas usando un nuevo catalizador de escandio soportado en un polímero, el PA-Sc-TAD (polialilescandio trifilamida ditriflato) (**43**), cuya síntesis se muestra a continuación (esquema 29).

**Esquema 29.** Síntesis del polímero PA-Sc-TAD (polialilescandio trifilamida ditriflato).



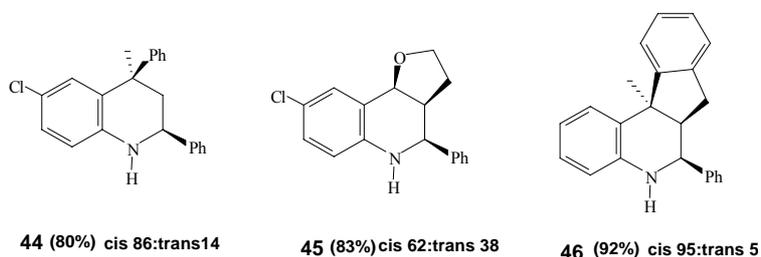
Se sintetizaron muchos compuestos usando la química combinatoria. Algunas de las tetrahydroquinolinas sintetizadas se obtuvieron siguiendo la metodología imino-Diels-Alder (esquema 30).

**Esquema 30.** Reacción de imino-Diels-Alder con el catalizador anclado en un polímero.



Una muestra de las tetrahidroquinolinas (**44-46**), entre varias, que se obtuvieron utilizando dicha metodología se puede apreciar en la figura 4.

**Figura 4.** Algunos derivados tetrahidroquinolínicos sintetizados usando la reacción imino-Diels-Alder.

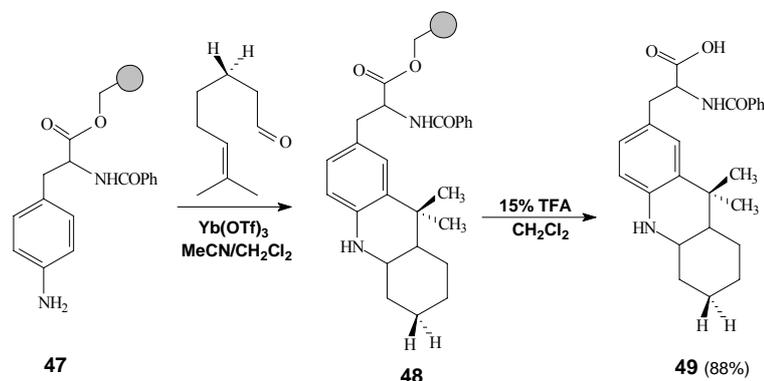


### 1.2.6. Reacción de imino-Diels-Alder intramolecular (IMIDA).

La reacción intramolecular de Diels-Alder de N-ariliminias con olefinas no activadas unidas a un sistema diénico es la más poderosa herramienta sintética para la construcción de compuestos heterocíclicos nitrogenados. Es un método reconocido para la construcción de estructuras policíclicas<sup>37</sup> y provee múltiples oportunidades en la construcción estereoselectiva de derivados tetrahidroquinolínicos.<sup>34, 38</sup>

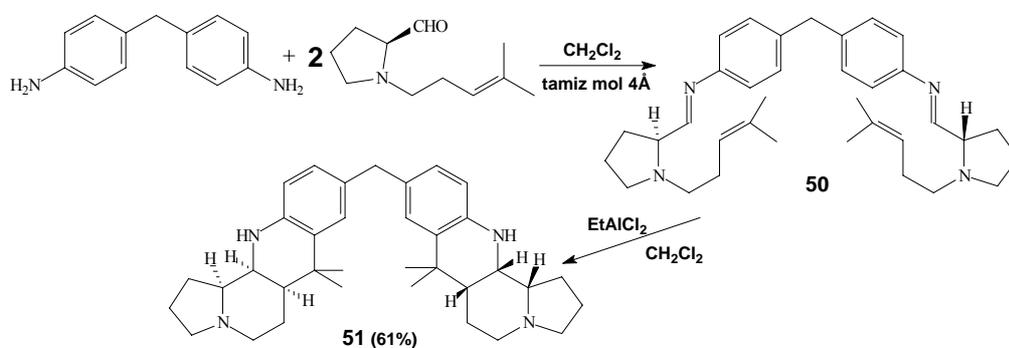
Kiselyov y colaboradores<sup>32</sup> fueron de los primeros en utilizar la reacción de imino Diels-Alder intramolecular, ya que en 1998 colocaron la resina (**47**), como soporte sólido de la anilina, en presencia de la (R)-(+)-citronelal y el Yb(OTf)<sub>3</sub> en mezclas de acetonitrilo y diclorometano, y obtuvieron después de desanclar el producto de la resina (**48**) con 15% de TFA y diclorometano el derivado tetrahidroquinolínico (**49**) como un solo diastereoisómero con rendimientos del 88% (esquema 31).

**Esquema 31.** Primera síntesis utilizando la reacción de imino Diels-Alder intramolecular.



El mismo año, Laschat y colaboradores<sup>37</sup> mostraron una ruta sintética conveniente y diastereoselectiva para la obtención de las bis(indolizino[3,4-*b*]quinol-il)metano (**51**) con rendimientos de 61%, a partir de las bis imina (**50**) previamente sintetizada y usando como catalizador EtAlCl<sub>2</sub> en diclorometano a temperatura ambiente (esquema 32).

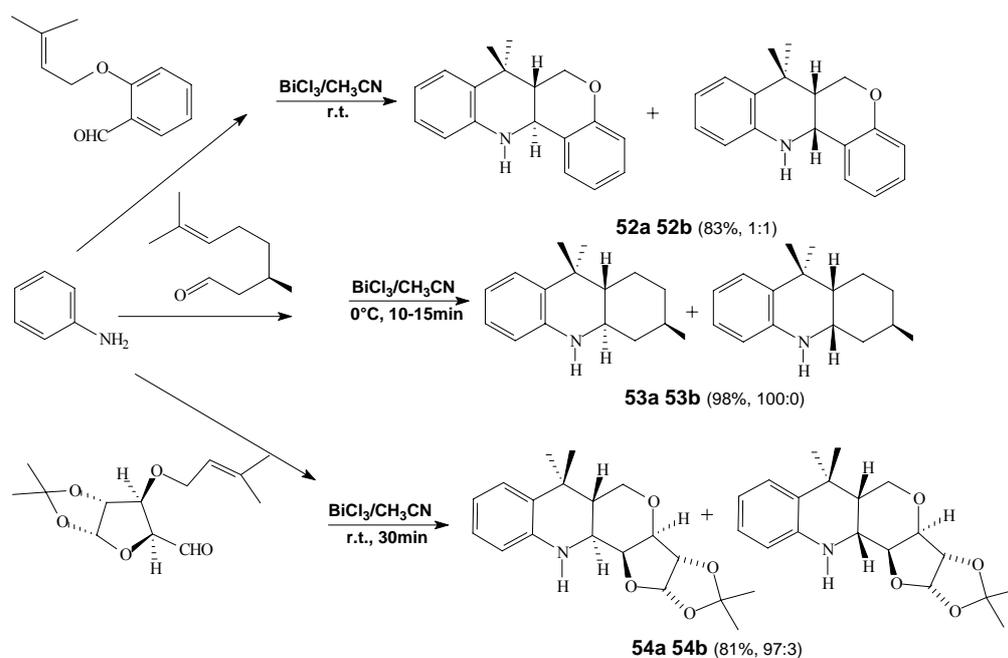
**Esquema 32.** Uso de bis iminas como precursores de bis(indolizino[3,4-*b*]quinol-il) metano.



Durante los años 2001 y 2002 Sabitha y colaboradores, presentaron tres trabajos donde se utilizan la reacción de imino-Diels-Alder intramolecular entre anilinas sustituidas y (a) *O*-alil derivados de aldehídos salicílicos,<sup>38</sup> (b) la citronelal,<sup>39</sup> y (c) *O*-alil derivado de un azúcar quiral aldehído derivado,<sup>40</sup> para la obtención de las tetrahidrocromano[4,3-*b*]quinolinas (**52**), octahidroacridinas (**53**) y furo[2',3':5,6]pirano[4,3-*b*]quinolinas (**54**), respectivamente, como una mezcla de

diastereoisómeros con excelentes rendimientos. En todos los casos, se utilizó el  $\text{BiCl}_3$  como catalizador y acetonitrilo como solvente (esquema 33).

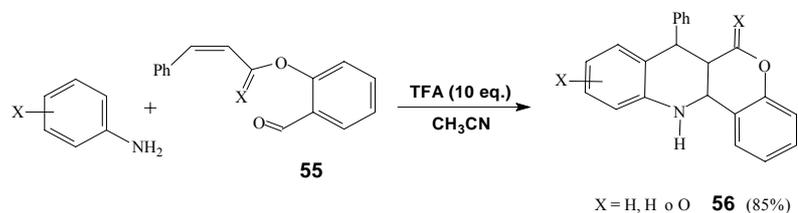
**Esquema 33.** Reacción de imino-Diels-Alder intramolecular catalizada por  $\text{BiCl}_3$ .



Bartlett y colaboradores<sup>41</sup> reportaron la síntesis de derivados tetrahydroquinolínicos utilizando reacción IMIDA. Ésta representa una eficiente y apropiada estrategia para la química combinatoria, ya que la reacción puede ocurrir en fase sólida y se pueden obtener una variedad de sistemas cíclicos estereoselectivamente.

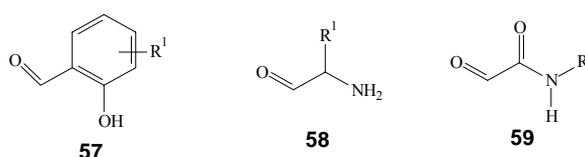
Los autores diseñaron y sintetizaron una molécula “puente” (**55**) (a través de varias reacciones sucesivas), que contenía una parte olefínica y, a la vez, la función aldehído, la cual al condensarse con derivados de la anilina llevaron a la formación de los productos deseados (**56**) (esquema 34).

**Esquema 34.** Reacción de IMIDA, una apropiada estrategia para la química combinatoria.



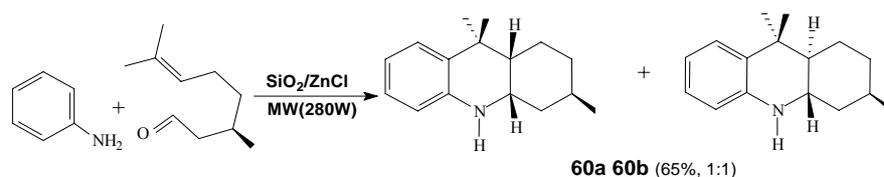
Para formar los intermediarios “puente” se utilizaron los derivados de salicilaldehídos (**57**), N-acil- $\alpha$ -aminoaldehídos (**58**) y ésteres y amidas del ácido glioxálico (**59**) en condensación con derivados del ácido cinámico (figura 5).

**Figura 5.** Algunos intermediarios utilizados para formar las moléculas “puente”.



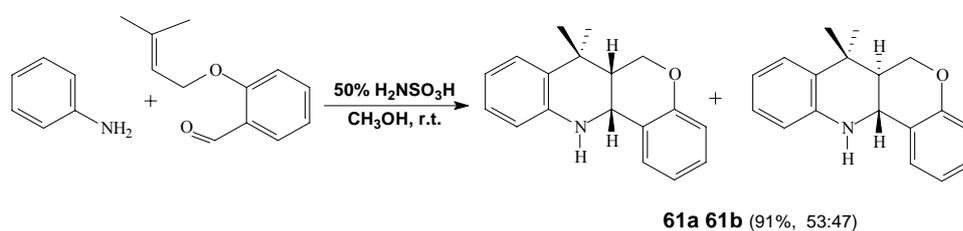
Jacob y colaboradores<sup>42</sup> mostraron un método “verde” y eficiente de obtención de octahidroacridinas, la cual se llevó a cabo utilizando la reacción de imino-Diels-Alder intramolecular, partiendo del aceite esencial de citronela [(+)-citronelal] y N-arilaminas en presencia de un catalizador sólido soportado ( $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ ), bajo irradiación de microondas (MW), con lo que obtuvieron los derivados acridínicos (**60**) con buenos rendimientos (esquema 35).

**Esquema 35.** Método “verde” y eficiente de obtención de octahidroacridinas.



Perumal y colaboradores<sup>34</sup> muestran la síntesis de tetrahidrocromano[4,3-*b*]quinolinas (**61**) a partir de las aminas aromáticas y el O-prenilsalicilaldehído vía la cicloadición intramolecular [4+2] de iminas usando el ácido sulfámico como catalizador. Las tetrahidrocromano[4,3-*b*]quinolinas (**61**) se obtienen como mezcla de diastereoisómeros (1:1) con buenos rendimientos (esquema 36).

**Esquema 36.** Síntesis de tetrahidrocromano[4,3-*b*]quinolinas a partir de aminas aromáticas.

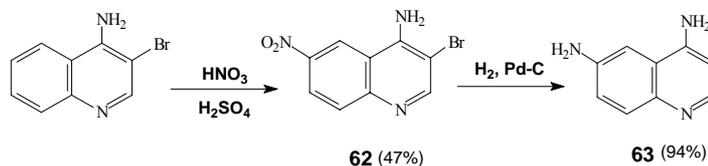


### 1.3. REACCIÓN DE HIDROGENACIÓN (REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO).

La reducción de nitroderivados es la más promisorio forma de obtener aminoderivados. Al igual que muchas otras sustancias orgánicas, los nitrocompuestos pueden reducirse de dos maneras generales: (a) por hidrogenación catalítica usando hidrógeno molecular, o (b) por reducción química habitualmente con un metal y un ácido.

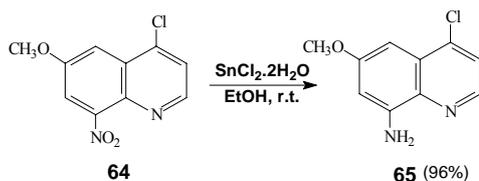
La hidrogenación de un nitrocompuesto a amina procede suavemente cuando se agita una solución del nitrocompuesto en alcohol con níquel, paladio o platino, finamente divididos en una atmósfera de hidrógeno conlleva al aminocompuesto<sup>43, 44</sup> (esquema 37). Sin embargo, este método no puede emplearse cuando la molécula contiene algún otro grupo fácilmente hidrogenable, como un doble enlace carbono-carbono.

**Esquema 37.** Reducción de 6-nitroquinolinas por medio de la hidrogenación catalítica.



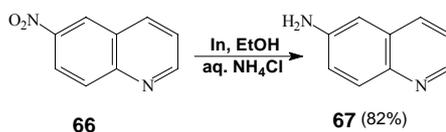
La reducción de nitroquinolinas (**64**) a la respectiva aminoquinolinas (**65**) se puede llevar a cabo de forma casi cuantitativa, utilizando el cloruro de estaño dihidratado ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) en etanol y temperatura ambiente, con altos rendimientos<sup>45</sup> (esquema 38).

**Esquema 38.** Reducción de derivados de 8-nitroquinolinas usando cloruro de estaño.



Un nuevo agente reductor para la síntesis orgánica es el indio metálico, el cual en presencia de metanol y una solución saturada de cloruro de amonio reduce las 6-nitroquinolinas (**66**) a las 6-aminoquinolinas (**67**), con rendimientos de 82%<sup>46</sup> (esquema 39).

**Esquema 39.** Reducción de la 6-nitroquinolina usando indio metálico y cloruro de amonio.



#### 1.4. ALGUNOS DERIVADOS QUINOLÍNICOS BIOACTIVOS DE IMPORTANCIA EN LA QUÍMICA MEDICINAL.

El esqueleto quinolínico es un componente clave en compuestos biológicamente activos y ha sido de gran interés desde la síntesis de la quinolina (**68**) a partir de una amplia variedad de reacciones de condensación como la reacción de Skraup<sup>47</sup> y desde el descubrimiento de la quinina (**69**) como potente agente antimalárico y su posterior síntesis;<sup>48,49</sup> a lo largo de la historia se ha desarrollado un número importante de derivados que han presentado una amplia variedad de bioactividades, entre los cuales se destacan las 2-arylquinolinas y las tetrahydroquinolinas, entre otros.

Las 2-arylquinolinas han sido propuestas como potentes antagonistas del leucotrieno, y del receptor LTD4<sup>50</sup> y también han presentado actividad, por ejemplo, como agentes antimicóticos (**70**), inhibiendo la polimerización de la tubulina,<sup>51</sup> y como precursores (**71**) de intercalantes específicos de la triple hélice del ADN.<sup>52</sup>

Algunas 4-aminoquinolinas son antagonistas de la nociceptina y también presentan actividad analgésica como es el caso del compuesto (**72**).<sup>53</sup>

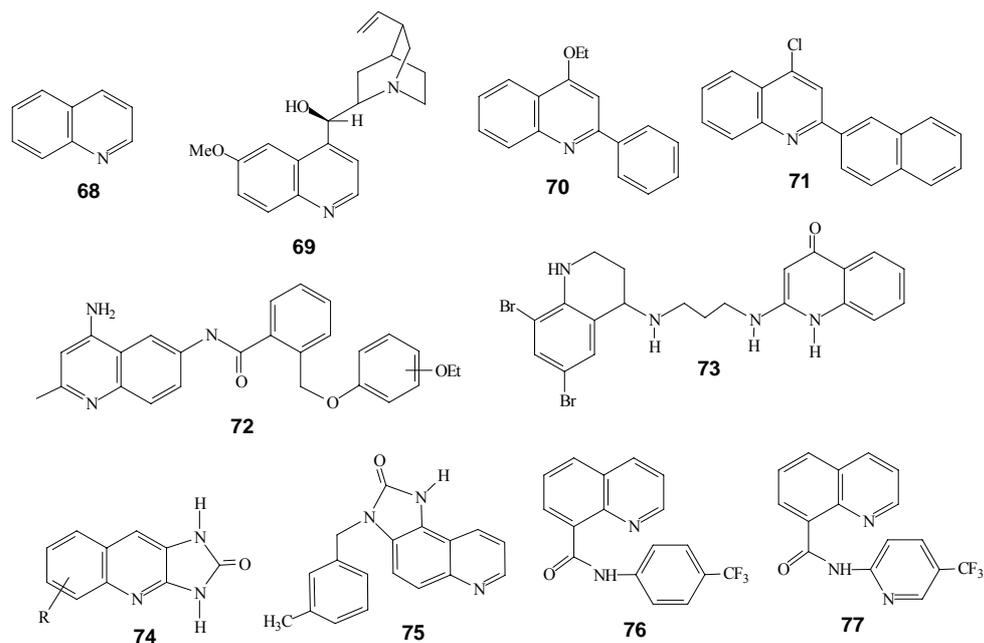
Los dos anillos tetrahydroquinolina y quinolona en una misma molécula se han mostrado como excelentes agentes antibacterianos contra bacterias patógenas de géneros *Staphylococcus* y *Enterococcus*.

El compuesto (**73**) ha demostrado eficacia *in vivo* y es un inhibidor nanomolar de la metionil tRNA sintetasa de la *Staphylococcus aureus*.<sup>54</sup> La imidazo[4,5-*b*]quinolin-2-ona (**74**) y su análogo, el 3-metilbenzil-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*f*]quinolin-2-ona (**75**), se han descrito como inhibidores potentes de la fosfodiesterasa del monofosfato de adenosina cíclico 3',5' en las plaquetas sanguíneas.<sup>55</sup>

La quinolina-8-carboxamida (**76**) fue diseñada como un inhibidor enzimático potencialmente débil, pero un eficaz inmunosupresor, mientras que resultados de

estudios *in vitro* e *in vivo* indican que la quinolinacarboxamida (**77**) es un agente altamente potente y selectivo para el bloqueo de la secreción de anticuerpos en el momento de una xenotransplatación<sup>56</sup> (figura 6).

**Figura 6.** Algunos derivados quinolínicos con actividad farmacológica.



En el Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina también se han sintetizado y estudiado quinolinas con cierta actividad biológica, como es el caso de las 2-aryl-4-metilquinolinas y 2-piridil-4-metilquinolinas, compuestos que presentaron actividad antifúngica, ya que inhiben la formación de la pared celular de los hongos patógenos<sup>57,58</sup> y algunas 5-nitro(amino)-2-piridilquinolinas que también presentaron actividad antiparasitaria, sobre *Trypanosoma cruzi* y *Tricomonas vaginalis*<sup>59</sup>.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO GENERAL

- Obtener nuevas tetrahydroquinolinas y quinolinas 2-(*m*-nitroaril) y 2-(*m*-aminoaril) sustituidas, a partir de precursores asequibles y algunos de moderado costo, como son: anilinas *para*- sustituidas, nitrobenzaldehído y N-vinil-2-oxopirrolidona, utilizando la reacción de condensación de tres componentes vía imino-Diels-Alder (IDA), y proponerlos como posibles agentes antifúngicos o antiparasitarios.

### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Llevar a cabo la reacción de tres componentes vía imino-Diels-Alder entre la N-vinil-2-pirrolidona y la imina que se genera *in situ* (entre las anilinas *p*-sustituidas y el nitrobenzaldehído) para obtener los derivados de las 2-(*m*-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas.
- Realizar una reducción en las condiciones de hidrogenación catalítica del grupo nitro presente en las 2-(*m*-nitroaril)-tetrahydroquinolinas derivados, para preparar así las nuevas 2-(*m*-aminoaril)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas.
- Sintetizar los derivados de las 2-(*m*-nitroaril)quinolinas y derivados de las 2-(*m*-aminoaril)quinolinas a partir de algunas de las tetrahydroquinolinas

preparadas con anterioridad, utilizando las condiciones de aromatización con azufre, el cual juega el papel de agente oxidante.

- Preparar algunas muestras representativas para bioensayos (actividad antifúngica y antiparasitaria).

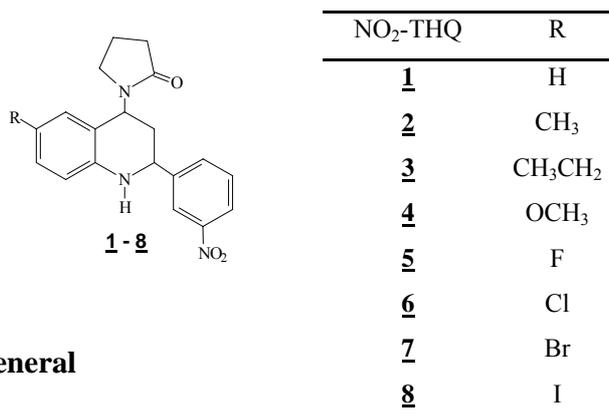
### 3. PARTE EXPERIMENTAL

El curso de las reacciones se controló mediante cromatografía de capa fina sobre cromatoplasmas de Alufol 60 y Silufol UV<sub>542</sub> de 0,25 mm de grosor. La separación y purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 y óxido de aluminio. Como eluyente se utilizó una mezcla de acetato de etilo-heptano, con aumento gradual de la polaridad.

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se llevó a cabo con la utilización de los métodos instrumentales. Los espectros infrarrojo (IR) se obtuvieron en el espectrofotómetro NICOLET AVATAR 360 FT-IR E.S.P. sobre placas de KBr. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y 2D, se registraron en un espectrómetro BRUKER AV-400, se utilizaron como disolventes la acetona (C<sub>3</sub>D<sub>6</sub>O), el dimetilsulfóxido (DMSO-d<sub>6</sub>) y el cloroformo (CDCl<sub>3</sub>) y como referencia interna el tetrametilsilano (TMS). Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II, acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972, impacto de electrones (70 eV). Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro FISHER-JOHNS. Los reactivos y los disolventes empleados en las diferentes síntesis fueron de grado para síntesis, marcas ALDRICH, MERCK y J. T. BAKER.

### 3.1. Obtención de las 2-(3-nitroaril)-4-(2'-oxopirrolidinil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas C-6 sustituidas (**1-8**).

Figura 7. Estructura de las 2-(3-nitroaril)-tetrahidroquinolinas obtenidas.



#### Metodología general

A una solución de arilamina (2.9 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (10 mL), se le adicionaron en solución el nitrobenzaldehído (3.2 mmol) y el tricloruro de bismuto (20% mol) también en CH<sub>3</sub>CN anhidro (10 mL); la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 20 min, luego, se adicionó gota a gota una solución de N-vinil-2-oxopirrolidona (6.4 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 mL). La mezcla resultante se agitó por 14 h (16 h), terminada la reacción (CCF), la mezcla se diluyó en agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (acetato de etilo) (3 x 15 mL). La fase orgánica se separó y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró al vacío y el producto resultante se purificó con cromatografía en columna (sílica gel, heptano: acetato de etilo) para obtener las 2-(3-nitroaril)-tetrahidroquinolinas purificadas.

#### 2-(3-Nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolidinil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**1**).

Compuesto preparado a partir de la anilina 0.50 g (5.37 mmoles), *m*-nitrobenzaldehído 0.89 g (5.91 mmol), N-vinil-2-oxopirrolidona 1.44 g (13.0 mmoles) y tricloruro de bismuto 0.34 g (20% mol), después de cromatografía en columna el compuesto **1** se obtuvo como cristales amarillos con rendimiento del 93% (1.68 g,

4.99 mmoles); **pf.** 190-191°C; **IR:**  $\nu_{\text{NH}}$  3331  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN-<sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.37 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz, 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.17 (1H, ddd,  $J = 7.0, 2.2, 1.1$  Hz, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.73 (1H, br.d,  $J = 7.9$  Hz, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.53 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz, 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.89 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 7-H), 6.68 (1H, s, 5-H), 6.56 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, 8-H), 5.74 (1H, dd,  $J = 11.1, 6.9$  Hz, 4-H), 4.67 (1H, dd,  $J = 10.4, 3.3$  Hz, 2-H), 4.08 (1H, br.s, H-N), 3.23-3.19 (2H, m, 5'-H), 2.53-2.45 (2H, m, 3'-H), 2.16-2.13 (2H, m, 3-H), 2.10-2.00 (2H, m, 4'-H) ppm. **EM:**  $m/z$ , % = 250 ( $\text{M}^+ - 87, 50$ ), 204 ( $\phi$ , 100). **Fórmula empírica**  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$  (337 g/mol).

*2-(3-Nitrofenil)-6-metil-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2).*

Compuesto preparado a partir de la 4-toluidina 0.50 g (4.67 mmoles), *m*-nitrobenzaldehído 0.89 g (5.13 mmoles), N-vinil-2-oxopirrolidona 1.25 g (11.3 mmoles) y tricloruro de bismuto 0.29 g (20% mol), después de cromatografía en columna (sílica-gel) el compuesto **2** se obtuvo como cristales amarillos con rendimiento del 65% (1.06 g, 3.03 mmoles); **pf.** 242-243°C; **IR:**  $\nu_{\text{NH}}$  3326  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN-<sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.41 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz, 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.20 (1H, ddd,  $J = 8.1, 2.3, 1.0$  Hz, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.77 (1H, br.d,  $J = 7.8$  Hz, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.57 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz, 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 7-H), 6.72 (1H, s, 5-H), 6.60 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, 8-H), 5.74 (1H, dd,  $J = 11.1, 7.1$  Hz, 4-H), 4.71 (1H, dd,  $J = 10.4, 3.5$  Hz, 2-H), 4.01 (1H, br.s, H-N), 3.30-3.20 (2H, m, 5'-H), 2.62-2.45 (2H, m, 3'-H), 2.26 (3H, s, 6- $\text{CH}_3$ ), 2.16-2.13 (2H, m, 3-H), 2.10-2.02 (2H, m, 4'-H) ppm. **EM:**  $m/z$ , % = 264 ( $\text{M}^+ - 87, 100$ ) 218 ( $\phi$ , 80). **Fórmula empírica**  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$  (351 g/mol).

*6-Etil-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (3).*

Compuesto preparado a partir de la 4-etilamina 0.50 g (4.13 mmoles), *m*-nitrobenzaldehído 0.69 g (4.54 mmoles), N-vinil-2-oxopirrolidona 1.11 g (9.99 mmoles) y tricloruro de bismuto 0.26 g (20% mol), después de cromatografía en columna (sílica-gel) el compuesto **3** se obtuvo como cristales amarillos con rendimiento del 40% (0.60 g, 1.65 mmoles); **pf.** 205-207°C; **IR:**  $\nu_{\text{NH}}$  3325  $\text{cm}^{-1}$ ;

**RMN-<sup>1</sup>H** (Acetona-d<sub>6</sub>): δ 8.43 (1H, t, *J* = 2.0 Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 8.17 (1H, ddd, *J* = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 6-H<sub>Ar</sub>), 7.98 (1H, br.d, *J* = 7.7 Hz, 4-H<sub>Ar</sub>), 7.68 (1H, t, *J* = 7.9 Hz, 5-H<sub>Ar</sub>), 6.89 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4, 7-H), 6.70 (1H, br.s, 5-H), 6.69 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H), 5.59 (1H, dd, *J* = 11.7, 6.1 Hz, 4-H), 5.33 (1H, s, H-N), 4.83 (1H, dd, *J* = 11.2, 2.6 Hz, 2-H), 3.29 (1H, ddd, *J* = 9.4, 5.7, 4.8 Hz, 5'-H<sub>A</sub>), 3.14 (1H, ddd, *J* = 9.4, 5.7, 4.6 Hz, 5'-H<sub>B</sub>), 2.49 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.43-2.27 (2H, m, 3'-H), 2.10 (2H, q, *J* = 11.7 Hz, 3-H<sub>A</sub>), 2.02-2.06 (3H, m, 3-H<sub>B</sub> y 4'-H), 1.14 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-) ppm. **EM:** *m/z*, % = 278 (M<sup>+</sup> - 87, 100), 232 (φ<sub>i</sub>, 80). **Fórmula empírica** C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (365 g/mol).

*2-(3-Nitrofenil)-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4)*.

Compuesto preparado a partir de la 4-anisidina 0.50 g (4.06 mmoles), *m*-nitrobenzaldehído 0.67 g (4.47 mmoles), N-vinil-2-oxopirrolidona 1.09 g (9.82 mmoles) y tricloruro de bismuto 0.26 g (20% mol), después de cromatografía en columna (sílica-gel) el compuesto **4** se obtuvo como cristales naranjas con rendimiento del 81% (1.21 g, 3.03 mmoles); **pf.** 220-222°C; **IR:** ν<sub>NH</sub> 3314 cm<sup>-1</sup>; **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.39 (1H, t, *J* = 2.0 Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 8.16 (1H, ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.0 Hz, 6-H<sub>Ar</sub>), 7.75 (1H, br.d, *J* = 7.3 Hz, 4-H<sub>Ar</sub>), 7.53 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 5-H<sub>Ar</sub>), 6.70 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 7-H), 6.63 (1H, d, *J* = 8.6, 5-H), 6.48 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, 8-H), 5.71 (1H, t, *J* = 12.0, Hz, 4-H), 4.64 (1H, dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 2-H), 4.15 (1H, br.s, H-N), 3.72 (3H, s, 7-OCH<sub>3</sub>), 3.34-3.19 (2H, m, 5'-H), 2.54-2.41 (2H, m, 3'-H), 2.15-2.12 (2H, m, 3-H), 2.03-1.98 (2H, m, 4'-H) ppm. **EM:** *m/z*, % = 280 (M<sup>+</sup> - 87, 65), 232 (φ<sub>i</sub>, 100). **Fórmula empírica** C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (367 g/mol).

*6-Fluoro-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (5)*.

Compuesto preparado a partir de la 4-fluoroanilina 0.50 g (4.50 mmoles), *m*-nitrobenzaldehído 0.75 g (4.95 mmoles), N-vinil-2-oxopirrolidona 1.21 g (10.9 mmoles) y tricloruro de bismuto 0.28 g (20% mol), después de cromatografía en

columna (sílica-gel) el compuesto **5** se obtuvo como cristales amarillos verdosos con rendimiento del 34% (0.54 g, 1.53 mmoles); **pf.** 195-198°C; **IR:**  $\nu_{\text{NH}}$  3270  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN-<sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.35 (1H, t,  $J = 1.7$  Hz, 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.14 (1H, ddd,  $J = 8.2, 1.9, 1.0$  Hz, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.72 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.53 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz, 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.79 (1H, td,  $J = 8.6, 2.6$  Hz, 8-H), 6.60-6.57 (2H, m, 5-H, y 7-H), 5.68 (1H, dd,  $J = 10.9, 7.0$  Hz, 4-H), 4.66 (1H, dd,  $J = 10.1, 3.5$  Hz, 2-H), 4.08 (1H, br.s, H-N), 3.27-3.16 (2H, m, 5'-H), 2.56-2.39 (2H, m, 3'-H), 2.10-2.07 (2H, m, 3-H), 2.05-2.00 (2H, m, 4'-H) ppm. **EM:**  $m/z$ , % = 268 ( $\text{M}^+$ - 87, 53), 222 ( $\phi$ , 100). **Fórmula empírica**  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$  (355 g/mol).

*6-Cloro-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (6).*

Compuesto preparado a partir de la 4-cloroanilina 0.50 g (4.12 mmoles), *m*-nitrobenzaldehído 0.69 g (4.54 mmoles), N-vinil-2-oxopirrolidona 1.11 g (9.98 mmoles) y tricloruro de bismuto 0.26 g (20% mol), después de cromatografía en columna (sílica-gel) el compuesto **6** se obtuvo como cristales amarillos con rendimiento del 50% (0.75 g, 2.06 mmoles); **pf.** 269-270°C; **IR:**  $\nu_{\text{NH}}$  3269  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN-<sup>1</sup>H** (Acetona- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  8.42 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz, 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.18 (1H, ddd,  $J = 8.2, 2.3, 1.0$  Hz, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.99 (1H, br.d,  $J = 7.7$  Hz, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.70 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz, 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.02 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 7-H), 6.82 (1H, br.s, 5-H), 6.77 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, 8-H), 5.70 (1H, br.s, H-N), 5.58 (1H, dd,  $J = 12.0, 5.9$  Hz, 4-H), 4.91 (1H, dd,  $J = 11.5, 3.0$  Hz, 2-H), 3.38-3.32 (1H, m, 5'- $\text{H}_A$ ), 3.20-3.15 (1H, m, 5'- $\text{H}_B$ ), 2.47-2.29 (2H, m, 3-H), 2.21-2.08 (4H, m, 3'-H, y 4'-H) ppm. **EM:**  $m/z$ , % = 284 ( $\text{M}^+$ - 87, 90), 238 ( $\phi$ , 100). **Fórmula empírica**  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$  (371 g/mol).

*6-Bromo-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (7).*

Compuesto preparado a partir de la 4-bromoanilina 0.50 g (2.91 mmoles), *m*-nitrobenzaldehído 0.48 g (3.20 mmoles), N-vinil-2-oxopirrolidona 0.78 g (7.03 mmoles) y tricloruro de bismuto 0.18 g (20% mol), después de cromatografía en

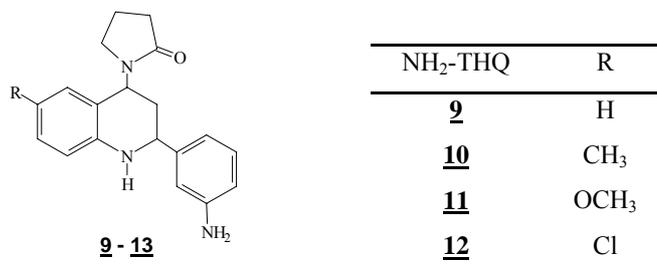
columna (sílica-gel) el compuesto **7** se obtuvo como cristales amarillos con rendimiento del 46% (0.50 g, 1.34 mmoles); **pf.** 265-267°C; **IR:**  $\nu_{\text{NH}}$  3272  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN-<sup>1</sup>H** (Acetona- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  8.42 (1H, t,  $J = 1.9$  Hz, 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.19 (1H, ddd,  $J = 8.2, 2.3, 1.0$  Hz, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.99 (1H, br.d,  $J = 7.7$  Hz, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.70 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz, 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz, 7-H), 6.95 (1H, br.s, 5-H), 6.73 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, 8-H), 5.75 (1H, br.s, H-N), 5.59 (1H, dd,  $J = 11.7, 5.7$  Hz, 4-H), 4.91 (1H, dd,  $J = 11.7, 2.9$  Hz, 2-H), 3.39-3.32 (1H, m, 5'- $\text{H}_{\text{A}}$ ), 3.21-3.15 (1H, m, 5'- $\text{H}_{\text{B}}$ ), 2.47-2.29 (2H, m, 3-H), 2.22-2.08 (4H, m, 3'-H y 4'-H) ppm. **EM:**  $m/z$ , % = 328 ( $\text{M}^+$  - 87, 75), 282 ( $\phi$ , 100) **Fórmula empírica**  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3$  (416 g/mol)

*6-Iodo-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (8).*

Compuesto preparado a partir de la 4-iodoanilina 0.50 g (2.28 mmoles), *m*-nitrobenzaldehído 0.38 g (2.51 mmoles), N-vinil-2-oxopirrolidona 0.61 g (5.52 mmoles) y tricloruro de bismuto 0.14 g (20% mol), después de cromatografía en columna (sílica-gel) el compuesto **8** se obtuvo como cristales amarillos con rendimiento del 70% (0.74 g, 1.60 mmoles); **pf.** 179-181°C; **IR:**  $\nu_{\text{NH}}$  3335  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN-<sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.23 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz, 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.06 (1H, ddd,  $J = 8.2, 2.4, 0.8$  Hz, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.61 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.44 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.22 (1H, ddd,  $J = 8.4, 2.0, 0.8$  Hz, 7-H) 7.01 (1H, dd,  $J = 2.0, 1.2$  Hz, 5-H), 6.31 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, 8-H), 5.56 (1H, dd,  $J = 10.0, 7.2$  Hz, 4-H), 4.58 (1H, dd,  $J = 10.0, 4.4$  Hz, 2-H), 4.16 (1H, br.s, H-N), 3.11 (2H, td,  $J = 6.6, 2.0$  Hz, 5'-H), 2.48-2.29 (2H, m, 3'-H), 1.99-1.90 (4H, m, 3-H y 4'-H) ppm. **EM:**  $m/z$ , % = 376 ( $\text{M}^+$  - 87, 58), 330 ( $\phi$ , 100). **Fórmula empírica**  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_3$  (463 g/mol).

### 3.2. Obtención de las 2-(3-aminoaril)-4-(2'-oxopirrolidinil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas C-6 sustituidas (9-13).

Figura 8. Estructura de las 2-(3-aminoaril)-tetrahidroquinolinas obtenidas.



#### Metodología general

Se colocó, a fuerte agitación, una solución de 2-(*m*-nitrofenil)-tetrahidroquinolina (1.5 mmol) en metanol (100 mL), luego, se adicionó una cantidad catalítica de paladio soportado sobre carbón activado (10% p/p) y se le inyectó al sistema un globo relleno de hidrógeno molecular durante el transcurso de la reacción, agitando por 16 h, terminada la reacción (CCF), al producto crudo se le adicionó una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y, luego, se sometió a una extracción con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se separó y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró al vacío y el producto resultante se purificó con cromatografía en columna (sílica gel, heptano: acetato de etilo), para obtener pura las 2-(aminoaril)-tetrahidroquinolinas.

2-(3-Aminofenil)-4-(2'-oxopirrolidinil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (9).

Compuesto preparado a partir de la 2-(*m*-nitroaril)-tetrahidroquinolina 1 0.5 g (1.48 mmoles), en presencia de paladio sobre carbón activado (10% p/p) y hidrógeno molecular (exceso), después de cromatografía en columna (sílica-gel) el compuesto 9 se obtuvo como cristales amarillos con rendimiento del 95% (0.43 g, 1.41 mmoles); **pf.** 194-198°C; **IR:**  $\nu_{\text{NH}_2}$  3448, 3354 cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{\text{NH}}$  2922 cm<sup>-1</sup>; **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.16 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz, 5-H<sub>Ar</sub>), 7.07 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz, 7-H), 6.89 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, 5-H), 6.81 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, 6-H<sub>Ar</sub>), 6.76 (1H, t,  $J = 2.1$  Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 6.72 (1H, dd,  $J = 7.5$ ,

1.1 Hz, 6-H), 6.64 (1H, ddd,  $J = 8.0, 2.3, 1.0$  Hz, 8-H), 6.59 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 4-H<sub>Ar</sub>), 5.72 (1H, t,  $J = 8.9$  Hz, 4-H), 4.48 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz, 2-H), 4.08 (1H, br. s, H-N), 3.80 (2H, br. s, H<sub>2</sub>-N), 3.26-3.20 (2H, m, 5'-H), 2.57-2.43 (2H, m, 3'-H), 2.12-2.08 (2H, m, 3-H), 2.05-2.01 (2H, m, 4'-H) ppm. **EM:**  $m/z, \% = 220$  ( $M^+ - 87, 100$ ).  
**Fórmula Empírica** C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O (307 g/mol).

*2-(3-Aminofenil)-6-metil-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (10).*

Compuesto preparado a partir de la 2-(*m*-nitroaril)-tetrahydroquinolina **2** 0.5 g (1.42 mmoles), en presencia de paladio sobre carbón activado (10%) y hidrógeno molecular (exceso), después de cromatografía en columna (sílica-gel) el compuesto **10** se obtuvo como cristales amarillos con rendimiento del 92% (0.42 g, 1.31 mmoles); **pf.** 196-200°C; **IR:**  $\nu_{\text{NH}_2}$  3462, 3364 cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{\text{NH}}$  3238 cm<sup>-1</sup>; **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.17 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz, 5-H<sub>Ar</sub>); 6.90 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 7-H); 6.83 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, 6-H<sub>Ar</sub>); 6.80 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 6.71 (1H, s, 5-H), 6.65 (1H, ddd,  $J = 7.8, 2.5, 1.0$  Hz, 4-H<sub>Ar</sub>), 6.53 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, 8-H); 5.72 (1H, dd,  $J = 10.5, 7.5$  Hz, 4-H); 4.49 (1H, dd,  $J = 9.7, 4.0$  Hz, 2-H); 3.84 (3H, s ancho, H-N y H<sub>2</sub>N), 3.25 (2H, m, 5'-H), 2.54 (2H, m, 3'-H), 2.26 (3H, s, 6-CH<sub>3</sub>), 2.13-2.10 (2H, m, 3-H); 2.03-2.10 (2H, m, 4'-H) ppm. **EM:**  $m/z, \% = 234$  ( $M^+ - 87, 100$ ). **Fórmula empírica** C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O (321 g/mol).

*2-(3-Aminofenil)-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (11).*

Compuesto preparado a partir de la 2-(*m*-nitroaril)-tetrahydroquinolina **3** 0.5 g (1.37 mmoles), en presencia de paladio sobre carbón activado (10%) y hidrógeno molecular (exceso), después de cromatografía en columna (sílica-gel) el compuesto **11** se obtuvo como cristales amarillos con rendimiento del 94% (0.43 g, 1.29 mmoles); **pf.** 90-91°C; **IR:**  $\nu_{\text{NH}_2}$  3347, 2927 cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{\text{NH}}$  2831 cm<sup>-1</sup>; **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.13 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz, 5-H<sub>Ar</sub>), 6.78 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz, 6-H<sub>Ar</sub>), 6.75 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 6.66 (1H, ddd,  $J = 8.7, 2.8, 0.6$  Hz, 7-H), 6.61 (1H, ddd,  $J = 7.9, 2.3, 0.8$  Hz, 4-H<sub>Ar</sub>),

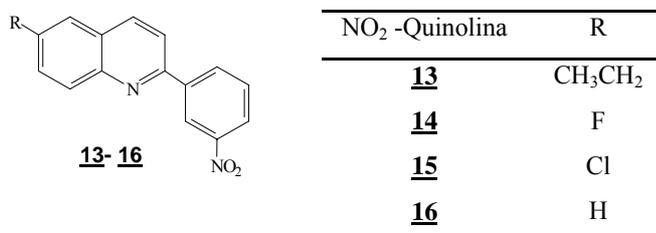
6.52 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, 8-H), 6.45 (1H, dd,  $J = 2.2, 0.7$  Hz, 5-H), 5.67 (1H, dd,  $J = 11.5, 6.6$  Hz, 4-H), 4.41 (1H, dd,  $J = 10.8, 2.9$  Hz, 2-H), 3.70 (3H, s, 6-CH<sub>3</sub>O), 3.26-3.15 (2H, m, 5'-H), 2.55-2.39 (2H, m, 3'-H), 2.11-2.04 (2H, m, 3-H), 2.03-1.97 (2H, m, 4'-H) ppm. **EM:**  $m/z, \% = 250$  ( $M^+ - 87, 100$ ). **Fórmula empírica** C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (337 g/mol).

*2-(3-Aminofenil)-6-cloro-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (12)*

Compuesto preparado a partir de la 2-(*m*-nitroaril)-tetrahydroquinolina **6** 0.5 g (1.35 mmoles), en presencia de paladio sobre carbón activado (10%) y hidrógeno molecular (exceso), después de cromatografía en columna (sílica-gel) el compuesto **12** se obtuvo como cristales beige con rendimiento del 67% (0.31 g, 0.90 mmoles); **pf.** 270-272°C; **IR:**  $\nu_{\text{NH}_2}$  3459, 3328 cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{\text{NH}}$  3212 cm<sup>-1</sup>; **RMN-<sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  6.98 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz, 5-H<sub>Ar</sub>), 6.97 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 7-H), 6.67 (1H, br.t,  $J = 1.7$  Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 6.64 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, 8-H), 6.63 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz, 5-H), 6.56 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, 6-H<sub>Ar</sub>), 6.48 (1H, ddd,  $J = 8.0, 2.0, 0.7$  Hz, 4-H<sub>Ar</sub>), 6.23 (1H, br.s, H-N), 5.40 (1H, dd,  $J = 11.9, 5.7$  Hz, 4-H), 5.07 (2H, s, H<sub>2</sub>N), 4.42 (1H, dt,  $J = 11.3, 2.7$  Hz, 2-H), 3.24 (1H, q,  $J = 7.5$  Hz, 5'-H<sub>A</sub>), 3.04 (1H, q,  $J = 7.5$  Hz, 5'-H<sub>B</sub>), 2.45-2.27 (2H, m, 3-H), 1.97-1.91 (3H, m, 3'-H<sub>A</sub>, y 4'-H), 1.83 (1H, ddd,  $J = 12.1, 5.5, 2.6$  Hz, 3'-H<sub>B</sub>) ppm. **EM:**  $m/z, \% = 254$  ( $M^+ - 87, 100$ ). **Fórmula empírica** C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O (341 g/mol).

### 3.3. Obtención de las 2-(3-nitroaril)quinolinas C-6 sustituidas (**13-16**).

Figura 9. Estructura de las 2-(3-nitroaril)quinolinas obtenidas.



#### Metodología general

Se colocó a una temperatura de 280°C una mezcla de tetrahydroquinolina (0.5 mmol) y azufre (1.5 mmol) bien homogeneizada. Después de un corto tiempo (10-20 min) un burbujeo en la trampa de H<sub>2</sub>S indicó el final de la reacción. La masa de reacción se purificó con cromatografía en columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, heptano: acetato de etilo) para obtener las nuevas quinolinas.

#### 6-Etil-2-(3-nitrofenil)quinolina (**13**).

Compuesto preparado a partir de la 2-(*m*-nitroaril)-tetrahydroquinolina **3** 0.3 g (0.82 mmoles) y azufre 0.07 g (2.05 mmoles), después de cromatografía en columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) el compuesto **13** se obtuvo como cristales blancos con rendimiento del 74% (0.17 g, 0.47 mmoles); **pf.** 105-106°C; **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.99 (1H, t, *J* = 1.8 Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 8.48 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 6-H<sub>Ar</sub>), 8.25 (1H, dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 4-H<sub>Ar</sub>), 8.17 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 7-H), 8.07 (1H, d, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 3-H), 7.84 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H), 7.65-7.60 (3H, m, 5-H, 5-H<sub>Ar</sub> y 4-H), 2.85 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-) ppm. **EM:** *m/z*, % = 278 (M<sup>+</sup>, 100), 232 (φ, 80). **Fórmula empírica:** C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (278 g/mol).

*6-Fluoro-2-(3-nitrofenil)quinolina (14).*

Compuesto preparado a partir de la 2-(*m*-nitroaril)-tetrahydroquinolina **5** 0.2 g (0.56 mmoles) y azufre 0.05 g (1.41 mmoles), después de cromatografía en columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) el compuesto **14** se obtuvo como cristales blancos con rendimiento del 60% (0.09 g, 0.25 mmoles); **pf.** 149-150°C; **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.99 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 8.49 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 6-H<sub>Ar</sub>), 8.28 (1H, ddd, *J* = 8.2, 2.2, 0.9 Hz, 4-H<sub>Ar</sub>), 8.21 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 7-H), 8.15 (1H, dd, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 3-H), 7.91 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 8-H), 7.67 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, 5-H), 7.52 (1H, td, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 5-H<sub>Ar</sub>), 7.45 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 4-H) ppm. **EM:** *m/z*, % = 268 (M<sup>+</sup>, 58), 222 (φ<sub>i</sub>, 100). **Fórmula empírica** C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (268 g/mol).

*6-Cloro-2-(3-nitrofenil)quinolina (15).*

Compuesto preparado a partir de la 2-(*m*-nitroaril)-tetrahydroquinolina **6** 0.3 g (0.80 mmoles) y azufre 0.07 g (2.02 mmoles), después de cromatografía en columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) el compuesto **15** se obtuvo como cristales beis con rendimiento del 65% (0.15 g, 0.41 mmoles); **pf.** 147-149°C; **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.02 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 8.51 (1H, dt, *J* = 7.8, 1.50, 6-H<sub>Ar</sub>), 8.30 (1H, ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.0 Hz, 4-H<sub>Ar</sub>), 8.19 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 7-H), 8.10 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, 3-H), 7.93 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H), 7.82 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, 5-H), 7.71-7.67 (2H, m, 4-H, 5-H<sub>Ar</sub>) ppm. **EM:** *m/z*, % = 284 (M<sup>+</sup>, 60), 238 (φ<sub>i</sub>, 100). **Fórmula empírica** C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (284 g/mol).

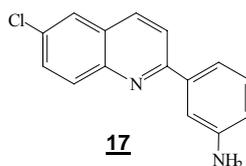
*2-(3-Nitrofenil)quinolina (16).*

Compuesto preparado a partir de la 6-bromo-2-(*m*-nitroaril)-tetrahydroquinolina **7** 0.25 g (0.60 mmoles) y azufre 0.05 g (1.50 mmoles), después de cromatografía en columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) se obtuvo una mezcla de 2-(3-nitrofenil)quinolina **16** y la 6-bromo-2-(3-nitrofenil)quinolina **16a**, en una relación 1:1 (**CG-EM**), se aisló el compuesto **16** como cristales blancos con rendimiento del 30% (0.06 g, 0.18 mmoles), con **t<sub>R</sub>** =

34.98 min; **pf.** 117-120°C; **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.04 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 8.54 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, 6-H<sub>Ar</sub>), 8.32 (1H, br.d, *J* = 8.4 Hz, 4-H<sub>Ar</sub>), 8.20 (1H, dd, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 7-H), 8.05 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, 3-H), 7.95 (1H, t, *J* = 8.3 Hz, 8-H), 7.85 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 5-H), 7.78 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, 6-H), 7.71 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, 5-H<sub>Ar</sub>), 7.59 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, 4-H) ppm. **EM:** *m/z*, % = 250 (M<sup>+</sup>, 48); 204(φ<sub>1</sub>, 100).  
**Fórmula empírica** C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (250 g/mol).

### 3.4. Obtención de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina (**17**) por dos rutas sintéticas diferentes.

**Figura 10.** Estructura de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina (**17**).



#### 3.4.1. Oxidación (aromatización) de la 6-cloro-2-(3-aminofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**12**).

La oxidación de la 6-cloro-2-(3-aminofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**12**) se realizó utilizando la metodología general usada para la obtención de las 2-(*m*-nitroaril)-quinolinas C-6 sustituidas (**13-16**).

#### 2-(3-Aminofenil)-6-cloroquinolina (**17**).

Compuesto preparado a partir de la 2-(3-aminofenil)-6-cloro-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **12** 0.2 g (0.59 mmoles) y azufre 0.06 g (1.76 mmoles),

después de cromatografía en columna ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) el compuesto **17** se obtuvo como cristales beige con rendimiento del 80% (0.12 g, 0.47 mmoles); **pf.** 135-138°C; **RMN-<sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz, 7-H, y 3-H), 7.86 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, 8-H), 7.80 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, 5-H), 7.65 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.3$  Hz, 4-H), 7.55 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz, 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.46 (1H, ddd,  $J = 7.6, 1.5, 1.0$  Hz, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz, 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.80 (1H, ddd,  $J = 8.0, 2.5, 0.9$  Hz, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.84 (2H, br.s,  $\text{H}_2\text{N}$ ) ppm. **EM:**  $m/z$ , % = 254 ( $\text{M}^+$ , 100). **Fórmula empírica**  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$  (254 g/mol)

### 3.4.2. Reducción química de la 6-cloro-2-(*m*-nitrofenil)quinolina (**15**).

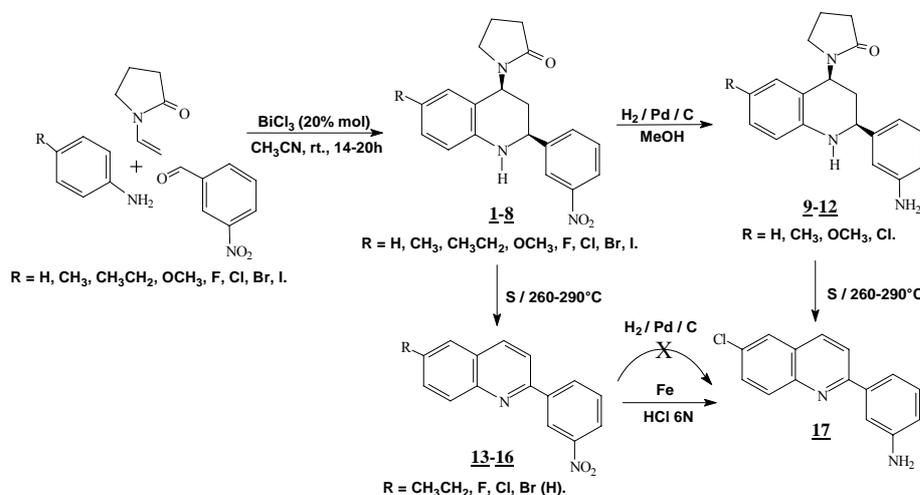
#### Metodología utilizada

Se colocaron a reflujo (130°C) una solución de ácido clorhídrico 6N (60 mL) mas polvo de hierro (0.40 g, 2.82 mmol) por 15 min, luego, con fuerte agitación se agregó lentamente una solución de 2-(*m*-nitroaril)quinolina **15** (0.2 g, 0.7 mmol) en ácido clorhídrico 6N (40 mL), después de agregada completamente la solución, se dejó a reflujo por 18 horas, después de terminada la reacción (CCF), la masa de reacción fue neutralizada con una solución concentrada de hidróxido de sodio. Se extrajo con diclorometano (3x15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se destiló al vacío, el extracto se purificó con cromatografía en columna, obteniendo la 2-(*m*-aminofenil)-6-cloro-quinolina **17**, con un rendimiento del 71%, cuyas propiedades físicas eran idénticas a las descritas en el numeral anterior.

#### 4. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

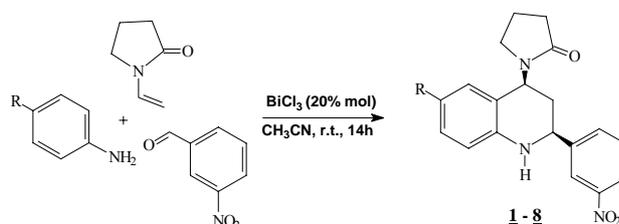
Teniendo en mente que las (tetrahydro)quinolinas 2-piridil sustituidas preparadas previamente en el LSOF, actúan como inhibidores selectivos de la biosíntesis de la pared de los hongos patógenos<sup>57,58</sup>, planteamos que el anillo piridínico en la posición C-2 podría ser reemplazado por otro modelo isostérico de fácil obtención, compuestos quinolínicos que tengan el sustituyente 3-aminofenil en la posición C-2 (tipo **9-12** y **17**), por este motivo, en esta investigación se realizó la síntesis de nuevos derivados tetrahydroquinolínicos y quinolínicos 2-nitro y amino aril sustituidos, mediante la metodología imino-Diels-Alder a través de la reacción de condensación de tres componentes con posteriores transformaciones químicas, como el caso de la reducción (con hidrógeno y hierro en ácido clorhídrico) y la oxidación (reacción de aromatización con azufre a altas temperaturas), en donde fueron utilizados como los productos de partida reactivos de moderado costo o de fácil consecución (las anilinas *para*-sustituidas, *m*-nitrobenzaldehído, y N-vinil-2-pirrolidona), en presencia del cloruro de bismuto (ácido de Lewis) como un catalizador de la reacción. A continuación, se presentan las rutas sintéticas seguidas en este trabajo (esquema 40).

**Esquema 40.** Rutas sintéticas para la obtención de las quinolinas 2-nitro (amino)aril sustituidas.



#### 4.1. Obtención de las 2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolidinil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas C-6 sustituidas **1-8**.

Esquema 41. Obtención de las 2-(3-nitroaril)-tetrahidroquinolinas.



Inicialmente, se prepararon las 2-(3-nitroaril)-tetrahidroquinolinas sustituidas **1-8**, realizando la reacción de condensación de los tres componentes (anilinas, *m*-nitrobenzaldehído y N-vinil-2-pirrolidona), catalizada por BiCl<sub>3</sub> (20% mol). La reacción transcurre fácilmente a temperatura ambiente durante 14 y 16 horas en el disolvente acetonitrilo, obteniéndose las tetrahidroquinolinas deseadas con buenos rendimientos (esquema 41, tabla 1); el uso del BiCl<sub>3</sub>, como catalizador, se justifica debido a que el bismuto es el menos tóxico de los metales pesados, lo que hace de sus sales catalizadores “amigables” con el medio ambiente.<sup>20</sup>

Tabla 1. Reacción de imino-Diels-Alder de tres componentes promovida por BiCl<sub>3</sub> (MeCN, rt.)

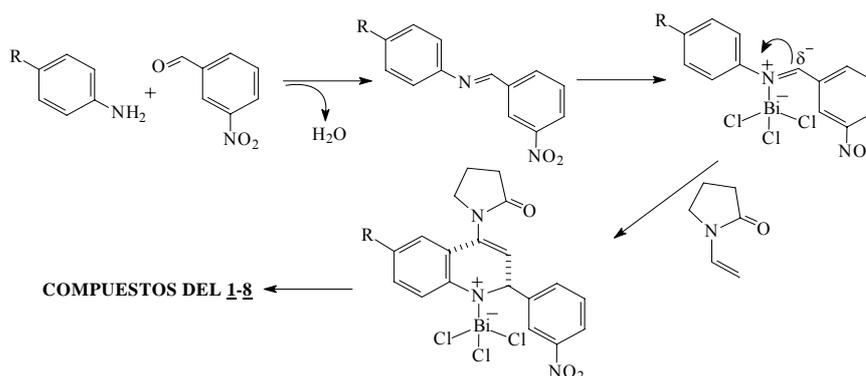
<i>NO<sub>2</sub>-THQ</i>	<i>R</i>	<i>Estado físico, pf (°C)</i>	<i>Rend., %</i>
<b>1</b>	H	sólido amarillo, 190-191	93
<b>2</b>	CH <sub>3</sub>	sólido amarillo, 242-243	65
<b>3</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	sólido amarillo, 205-207	40
<b>4</b>	OCH <sub>3</sub>	sólido naranja, 220-222	81
<b>5</b>	F	sólido amarillo verdoso, 195-198	34
<b>6</b>	Cl	sólido amarillo, 269-270	50
<b>7</b>	Br	sólido amarillo, 265-267	46
<b>8</b>	I	sólido amarillo, 179-181	70

Se supone,

que la

formación de estas tetrahydroquinolinas se realiza vía reacción imino-Diels-Alder entre N-vinil-2-oxopirrolidona y aldiminas preformadas a partir de anilinas *p*-sustituidas y el *m*-nitrobenzaldehído, según el siguiente esquema (esquema 42)

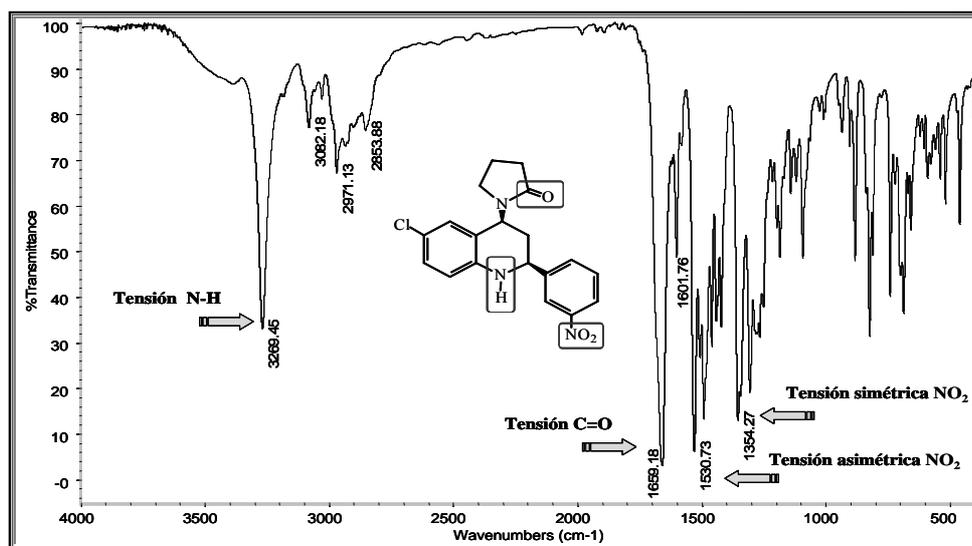
**Esquema 42.** Esquema mecanismo propuesto para la obtención de las 2-(3-nitroaril)-tetrahydroquinolinas **1-8**.



Los espectros IR de los compuestos **1-8** mostraron tres grupos de vibraciones características o confirmatorias, dentro de las cuales se pueden observar la banda correspondiente a la tensión del N-H de amina secundaria entre 3325 y 3269  $\text{cm}^{-1}$ , otra banda entre 1661 y 1675  $\text{cm}^{-1}$ , correspondiente a la tensión del C=O, y las vibraciones correspondientes al grupo  $\text{NO}_2$ , una que se encuentra entre 1527 y 1532  $\text{cm}^{-1}$  que se debe a la tensión asimétrica y otra entre 1354 y 1350  $\text{cm}^{-1}$ , que corresponde a la tensión simétrica.

Como ejemplo, se muestra el espectro infrarrojo de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **6** (figura 11), en el cual se puede observar las señales características para la vibración de tensión del N-H, la tensión del C=O y la tensión asimétrica y simétrica del  $\text{NO}_2$ , bandas presentes en todas las 2-(*m*-nitroaril)-tetrahydroquinolinas sintetizadas.

**Figura 11.** Espectro infrarrojo de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **6**.



En la tabla 2; se presentan los valores específicos de las propiedades analizadas para

<i>Compuesto</i>	<i>Tensión N-H</i>	<i>Tensión C=O</i>	<i>Tensión simétrica NO<sub>2</sub></i>	<i>Tensión asimétrica NO<sub>2</sub></i>
------------------	--------------------	--------------------	---	--

cada uno de los sistemas tetrahidroquinolínicos sintetizados **1-8**.

**Tabla 2.** Análisis de los espectros de IR de las tetrahidroquinolinas **1-8**.

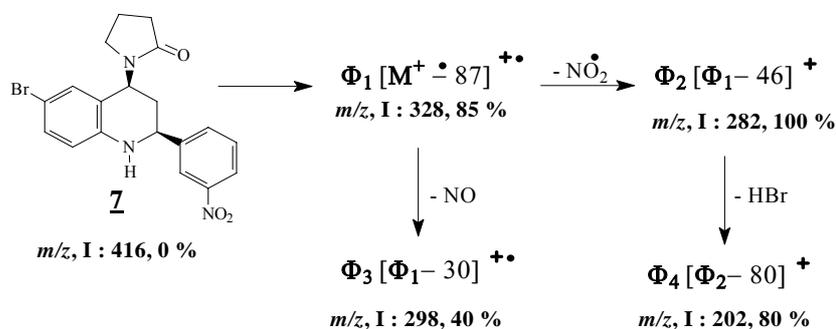
<i>Compuesto</i>	<i>Tensión N-H</i>	<i>Tensión C=O</i>	<i>Tensión simétrica NO<sub>2</sub></i>	<i>Tensión asimétrica NO<sub>2</sub></i>
<b>1</b>	3331	1662	1530	1352
<b>2</b>	3326	1667	1527	1351
<b>3</b>	3325	1668	1528	1350
<b>4</b>	3314	1164	1531	1351
<b>5</b>	3270	1661	1532	1355
<b>6</b>	3269	1659	1530	1354

<u>7</u>	3272	1659	1530	1353
<u>8</u>	3355	1675	1527	1350

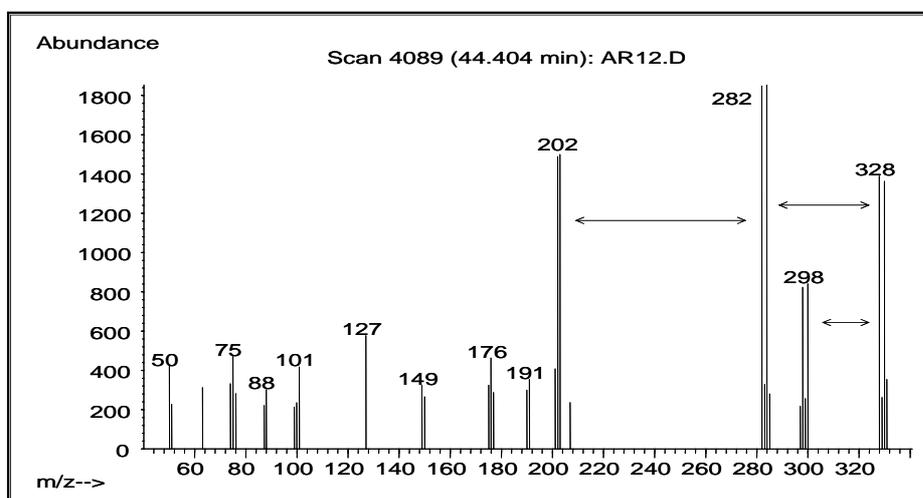
El análisis de CG-EM de los compuestos purificados indicó que: i) son puros y ii) tienen tiempos de retención bastante altos.

En los espectros de masas de los compuestos 1-8 se observa que ningún compuesto registra la señal correspondiente al ion molecular, debido a la eliminación fácil del grupo 2-oxo-pirrolidínico, lo que después de un arreglo molecular permite la generación del catión-radical de masa ( $M^+ - 87$ ) que pertenece al cation radical correspondiente a la quinolina respectiva. Para todos los espectros el pico de base es la pérdida de 46 unidades de masa que se debe a la pérdida del radical  $\text{NO}_2$ , como ejemplo concreto se muestra el espectro de masas (figura 12) y la fragmentación (esquema 43) de la 6-bromo-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 7.

**Esquema 43.** Posible ruta de fragmentación de la 6-bromo-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 7.

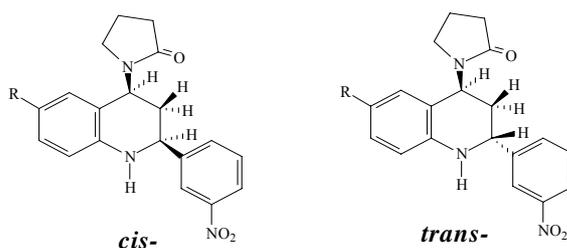


**Figura 12.** Espectro de masas de la 6-bromo-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7**.



La estructura de las 2-(3-nitroaril)-tetrahidroquinolinas **1-8** es confirmada con los espectros de resonancia magnética nuclear. A priori, se puede prever que los aductos de Diels-Alder serían diastereoisómeros con la estructura endo- y/o exo- como se muestra en la figura 13.

**Figura 13.** Estructura de los aductos de la reacción de Diels-Alder para las tetrahidroquinolinas **1-8**: *cis*- y *trans*- diastereoisómeros.

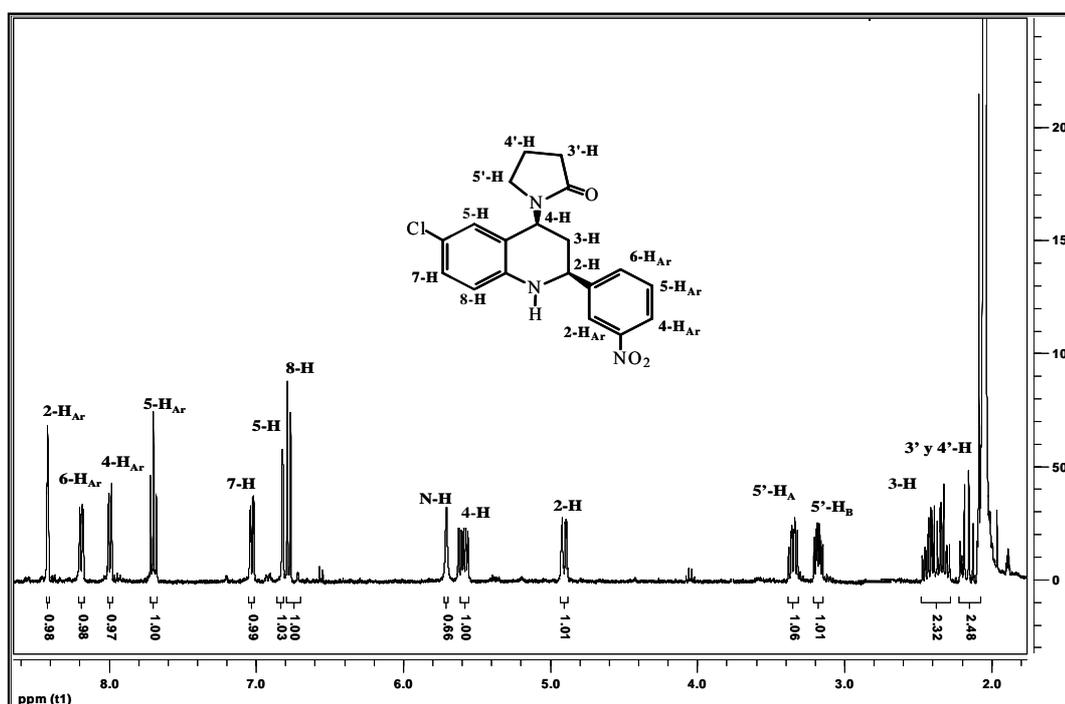


Primero se prestó atención a la presencia de los tres anillos: tetrahidroquinolínico, oxopirrolidínico y arilo. En los espectros de RMN-<sup>1</sup>H se observan en efecto las señales generadas por los protones aromáticos en la región comprendida entre 6.69 y 8.43 ppm y las señales correspondientes a los protones alifáticos en la zona comprendida entre 1.14 y 5.59 ppm. Se toma como ejemplo el espectro de RMN-<sup>1</sup>H

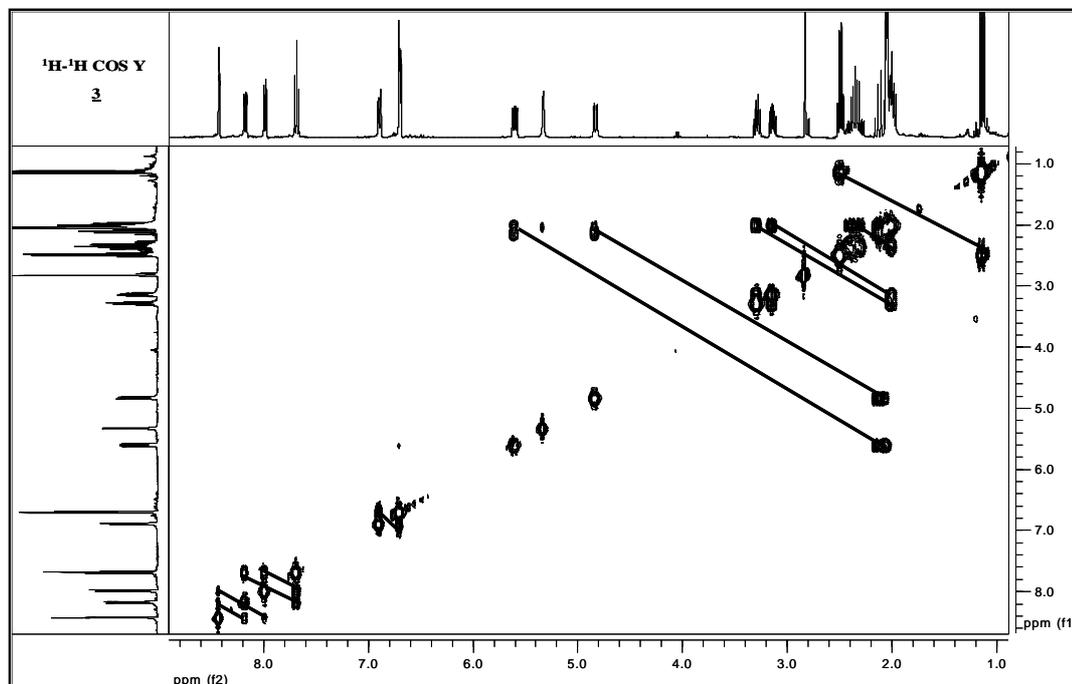
correspondiente a la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **6** (figura 14), donde se observa en 8.42, 8.18, 7.99 y 7.70 ppm, las señales pertenecientes a los protones 2-H<sub>Ar</sub>, 4-H<sub>Ar</sub>, 5-H<sub>Ar</sub> y 6-H<sub>Ar</sub> del anillo arílico, las señales correspondientes a los protones 7-H, 5-H y 8-H se presentan en 7.02, 6.82, y 6.67 ppm. Por otra parte, en 5.58, 4.91 ppm y desde 2.47 a 2.29 ppm se exhiben las señales de los protones tetrahidroquinolínicos 4-H, 2-H y 3-H, respectivamente. Por último, las señales correspondientes a los protones alifáticos 5'-H<sub>A</sub>, 5'-H<sub>B</sub>, 3'-H y 4'-H se encuentran entre 3.38 y 2.08 ppm.

La asignación de los protones a sus respectivos carbonos de todas las tetrahidroquinolinas **1-8** se realizó con la ayuda de los espectros de RMN en 2D: <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY (figura 15), HMQC, y HMBC.

**Figura 14.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **6**.



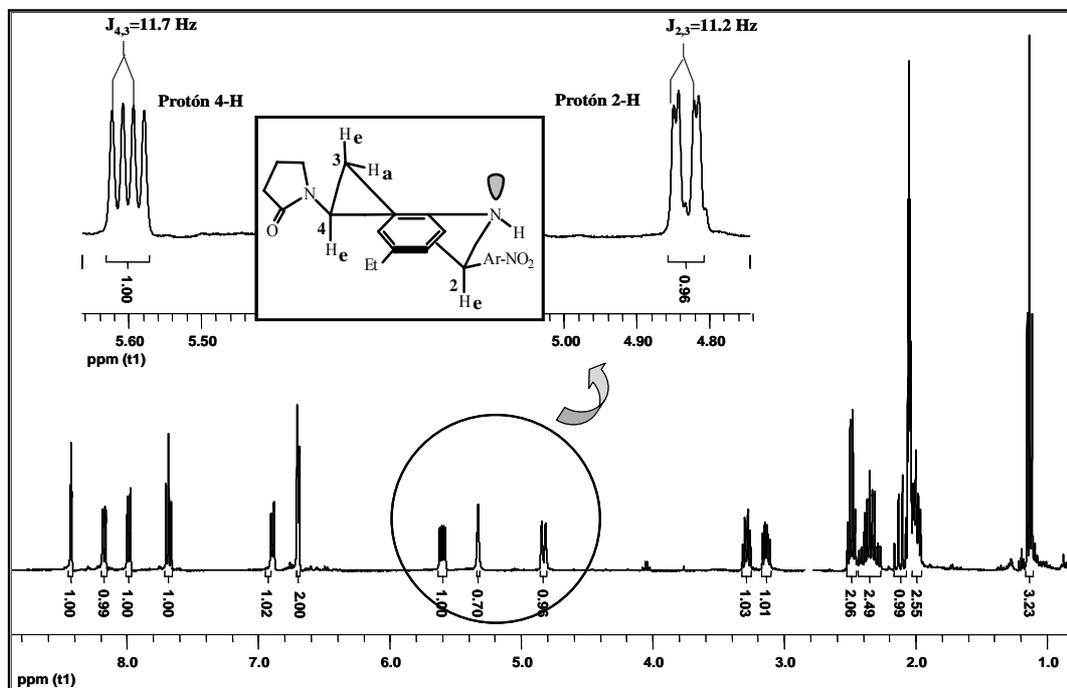
**Figura 15.**  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY de la 6-etil-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolidinil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3**.



Después de la asignación de todos los protones de esta serie, se analizó la estereoquímica del anillo tetrahidroquinolínico, es decir, la orientación espacial de los sustituyentes.

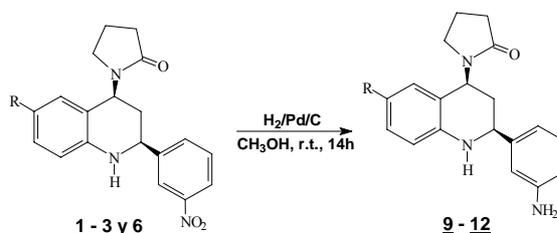
El análisis de las constantes vecinales de acoplamiento (figura 16) entre los protones 2-H, 3-H y 4-H del anillo tetrahidroquinolínico indicó, que todas las tetrahidroquinolinas aisladas y purificadas tienen la conformación de semi-silla con la configuración *cis* de los sustituyentes en C-2 y C-4; ambos sustituyentes tienen la orientación ecuatorial. Esta conclusión está basada en los valores grandes de las constantes de acoplamiento  $J_{3,4}$  y  $J_{2,3}$ . Ambas constantes ( $\approx 11.5$  Hz) sugieren que la orientación de los protones 2-H, 3-H y 4-H es *trans* y, por ende, la orientación del anillo pirrolidínico y del arilo es *cis*. Finalmente, no es difícil notar, que las *cis*-tetrahidroquinolinas obtenidas son *endo*- aductos de la reacción de Diels-Alder. Así, se confirmó el principio “*endo*”.

**Figura 16.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la 6-etil-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3**.



#### 4.2. Obtención de las 2-(3-aminofenil)-4-(2'-oxopirrolidinil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **9-12** vía reducción catalítica del grupo nitro.

Esquema 44. Obtención de las diferentes 2-(3-aminoaril)-tetrahidroquinolinas.



La preparación de las 2-(3-aminoaril)-tetrahidroquinolinas sustituidas **9-12** se realizó a través de la reducción del grupo nitro presente en los derivados **1-3** y **6**, bajo condiciones de hidrogenación catalítica con hidrógeno molecular, en presencia de paladio soportado sobre carbón activado. La reacción transcurre de manera fácil a temperatura ambiente por un tiempo de aproximadamente 14 a 15 horas, permitiendo la síntesis de las nuevas tetrahidroquinolinas esperadas con rendimientos en su totalidad superiores a 90%, a excepción del compuesto **12**, ya que su precursor presenta muy baja solubilidad (esquema 44, tabla 3).

Tabla 3. Reacción de hidrogenación catalítica ( $H_2/Pd/C$ , MeOH).

$NH_2$ -THQ	R	Estado físico, pf (°C)	Rend., %
<b>9</b>	H	sólido amarillo, 194-198	95
<b>10</b>	CH <sub>3</sub>	sólido amarillo, 196-200	92
<b>11</b>	OCH <sub>3</sub>	sólido amarillo, 90-91	94
<b>12</b>	Cl	sólido beis, 220-222	67

Los espectros IR de los compuestos **9-12** siguen todos un mismo patrón y mostraron la desaparición de las vibraciones correspondientes a la tensión asimétrica y simétrica, características del grupo NO<sub>2</sub>, y la aparición de una tripleta de bandas en la región de vibración entre 3325 y 3269 cm<sup>-1</sup>, correspondiente a la tensión del N-H secundaria del anillo tetrahidroquinolínico, que se encuentra solapada con la vibración de tensión asimétrica del grupo NH<sub>2</sub>, y las otras dos corresponden a las vibración asimétrica del grupo NH<sub>2</sub> y a la vibración correspondiente al enlace de hidrógeno intermolecular a

3206  $\text{cm}^{-1}$ , la cual se observa como una banda compleja, este grupo funcional se confirma con la vibración de tijera en 1600  $\text{cm}^{-1}$ , lo que se confirma que la reducción se llevó a cabo (tabla 4). Como ejemplo, se utilizó el espectro IR de la 6-cloro-2-(3-aminofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **12** (figura 17), donde se observan las señales características para la vibración de tensión del N-H tetrahydroquinolínico, la tensión asimétrica y simétrica del  $\text{NH}_2$ , la tensión del C=O y la ausencia del par de señales correspondientes al grupo  $\text{NO}_2$ .

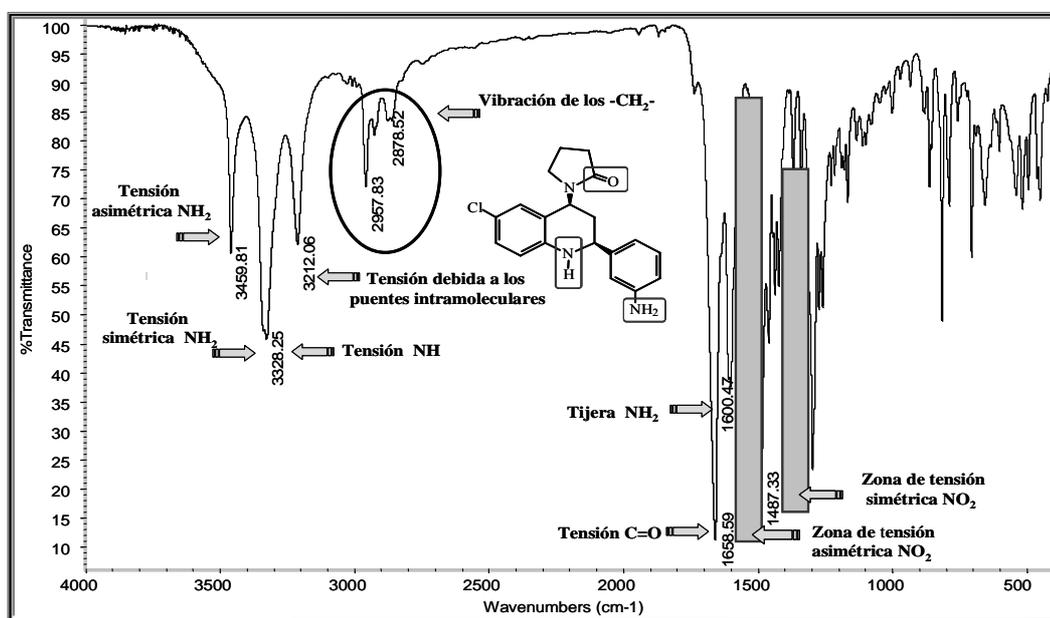
**Tabla 4.** Análisis de los espectros de IR de las tetrahydroquinolinas **9-12**.

<i>Compuesto</i>	<i>Tensión N-H</i>	<i>Tensión asimétrica <math>\text{NH}_2</math></i>	<i>Tensión simétrica <math>\text{NH}_2</math></i>	<i>Tijera <math>\text{NH}_2</math></i>
<b>9</b>	3448	3354	2922	1606
<b>10</b>	3462	3364	3238	1607
<b>11</b>	3325	2927	2831	1608
<b>12</b>	3459	3328	3212	1600

**Figura**  
Espectro

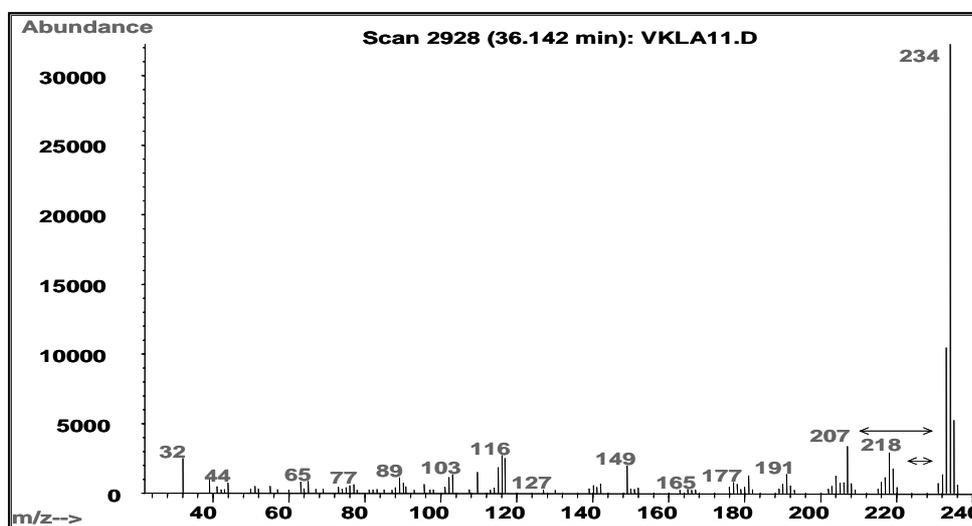
infrarrojo de la 6-cloro-2-(3-aminofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **12**.

**17.**  
de

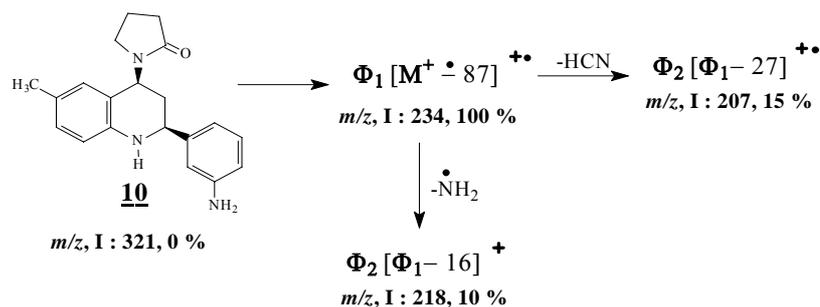


En los espectros de masas de los compuestos **9-12** no se observan iones moleculares, por las mismas razones que para las 2-(*m*-nitroaril)-tetrahydroquinolinas **1-8**, generándose el catión-radical en  $m/z$  ( $M^+ - 87$ ) para todos los espectros como pico de base o ion característico (figura 18), que pertenece al cation-radical correspondiente a la quinolina respectiva. Una posible ruta de fragmentación de estas 2-(3-aminoaril)-tetrahydroquinolinas es presentada en el esquema 45.

**Figura 18.** Espectro de masas de la 2-(3-aminofenil)-6-metil-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **12**.



**Esquema 45.** Posible ruta de fragmentación de las 2-(*m*-aminoaril)-tetrahydroquinolinas **9-12**.

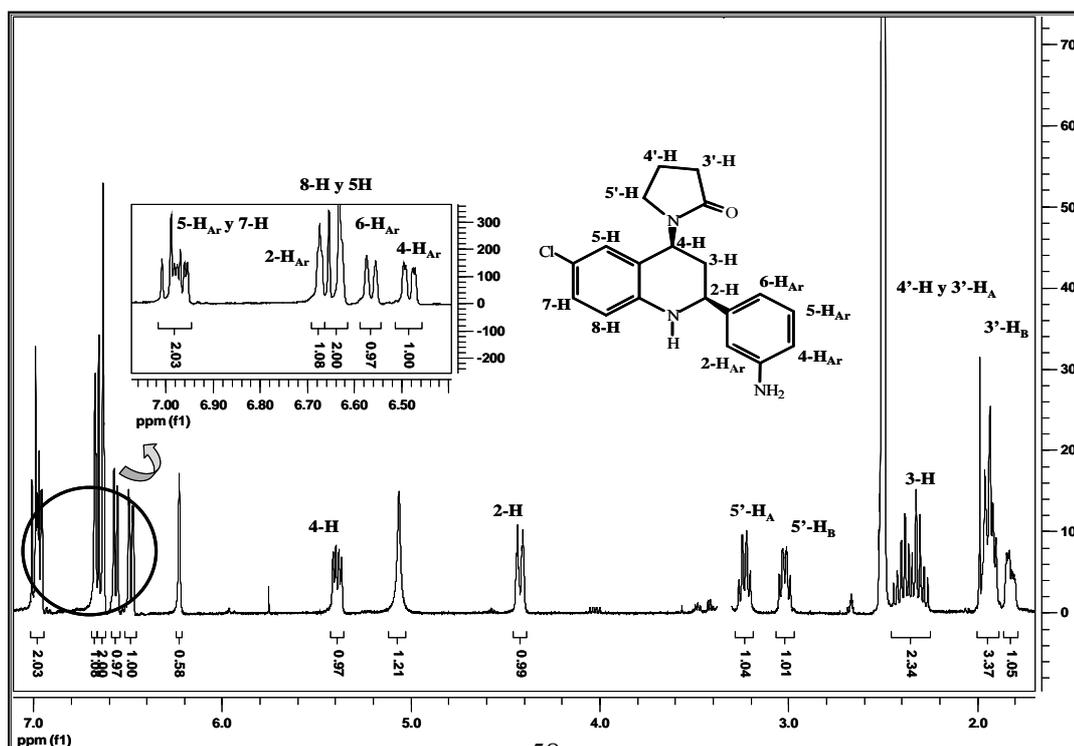


Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H de las 2-(*m*-aminoaril)-tetrahydroquinolinas **9-12** muestran las señales generadas por los protones aromáticos en la región comprendida entre 6.48 y 6.98 ppm y las señales correspondientes a los protones alifáticos en la zona

comprendida entre 1.91 y 5.40 ppm. Se tomó como ejemplo el espectro de RMN- $^1\text{H}$  correspondiente a la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **12** (figura 19), donde se observaron las señales pertenecientes a los protones 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ , 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ , 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$  del anillo arílico en 6.98, 6.67, 6.56 y 6.48 ppm, respectivamente, en 6.97, 6.64 y 6.63 ppm se presentaron las señales correspondientes a los protones 7-H, 5-H y 8H. Por otra parte, en 6.23 ppm se observa la señal correspondiente al protón N-H, mientras que en 5.07 ppm se puede observar la señal correspondiente a los protones del grupo  $\text{NH}_2$ , en 5.40, 4.42 ppm y desde 2.45 a 2.27 ppm se exhiben las señales de los protones 4-H, 2-H y 3-H, respectivamente. Las señales correspondientes a los protones alifáticos 5'- $\text{H}_\text{A}$ , 5'- $\text{H}_\text{B}$ , 3'- $\text{H}_\text{A}$  y 4'-H se encuentran entre 3.24 y 1.91 ppm. Por último, aparece la señal correspondiente al protón 3'- $\text{H}_\text{B}$  en 1.83 ppm.

La asignación de los protones a sus respectivos carbonos se realizó con la ayuda de los espectros de RMN en 2D:  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY, HMQC, y HMBC.

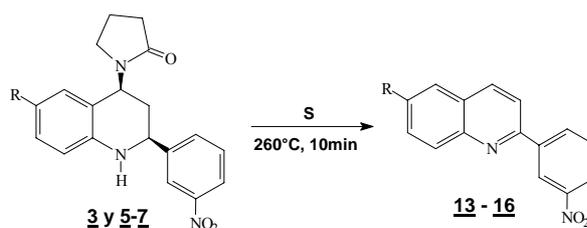
**Figura 19.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de la 2-(3-aminofenil)-6-cloro-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **12**.



Todos las tetrahydroquinolinas amino derivadas siguen presentando una *cis*-configuración, lo que se corroboró nuevamente con la ayuda de los datos de RMN-<sup>1</sup>H, ya que se mantiene la orientación *trans*- (constante de acoplamiento grande) de 2-H y 4-H, con 3-H en la estructura de todas las tetrahydroquinolinas sintetizadas **9-12**. En este momento, se puede mencionar que la reducción catalítica no altera la estereoquímica de los participantes de la reacción.

#### 4.3. Obtención de las 2-(3-nitroaril)quinolinas C-6 sustituidas (**13-16**).

**Esquema 46.** Obtención de las diferentes 2-(*m*-nitroaril)quinolinas.



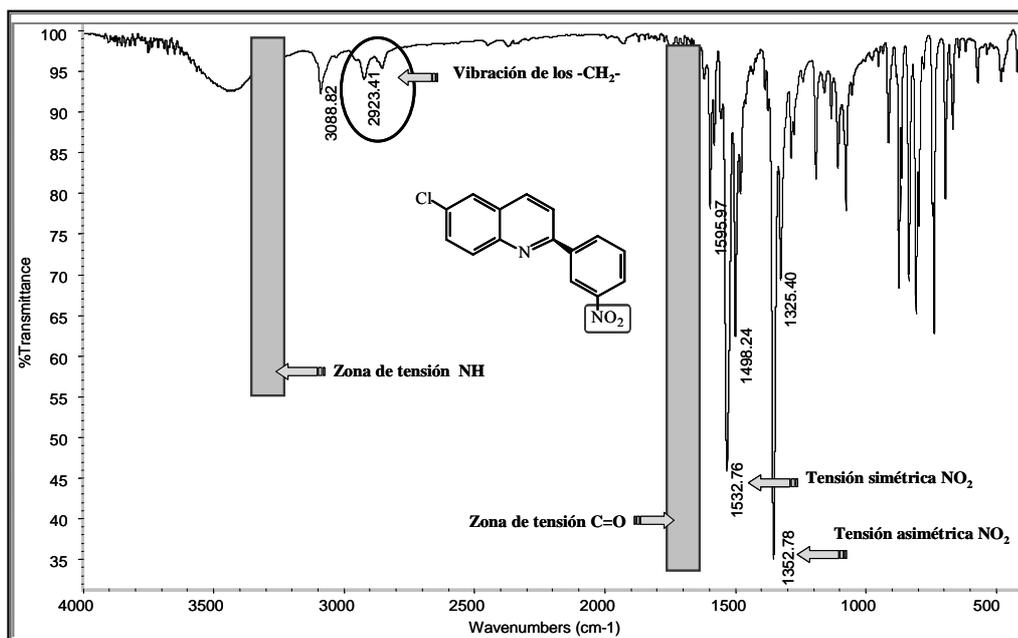
La preparación de los derivados de las 2-(*m*-nitroaril)quinolinas **13-16** a partir de las respectivas tetrahydroquinolinas **3**, **5-7** se realiza cuando se someten las tetrahydroquinolinas a altas temperaturas (entre los 240 a 280°C) en presencia de azufre, el cual juega el papel tanto de disolvente como de agente oxidante (esquema 46, tabla 5). El anillo tetrahydroquinolínico sufre una oxidación (aromatización) mediante las condiciones de reacción severas, dando lugar a quinolinas más sencillas. La eliminación fácil del grupo oxopirrolidínico (observada en espectrometría de masas) de las tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas fue realizado por primera vez. Estos nuevos compuestos quinolínicos obtenidos así son potenciales agentes contra hongos patógenos y contra parásitos como por ejemplo *Trypanosoma cruzi* y *Tricomonas vaginalis*.

**Tabla 5.** Reacción de aromatización (oxidación) (S, 240-280°C).

<i>NO<sub>2</sub>-Quinolina</i>	<i>R</i>	<i>Rend., %</i>
<b>13</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	73
<b>14</b>	F	60
<b>15</b>	Cl	65
<b>16 + 16a</b>	H + Br	58 (48:52)

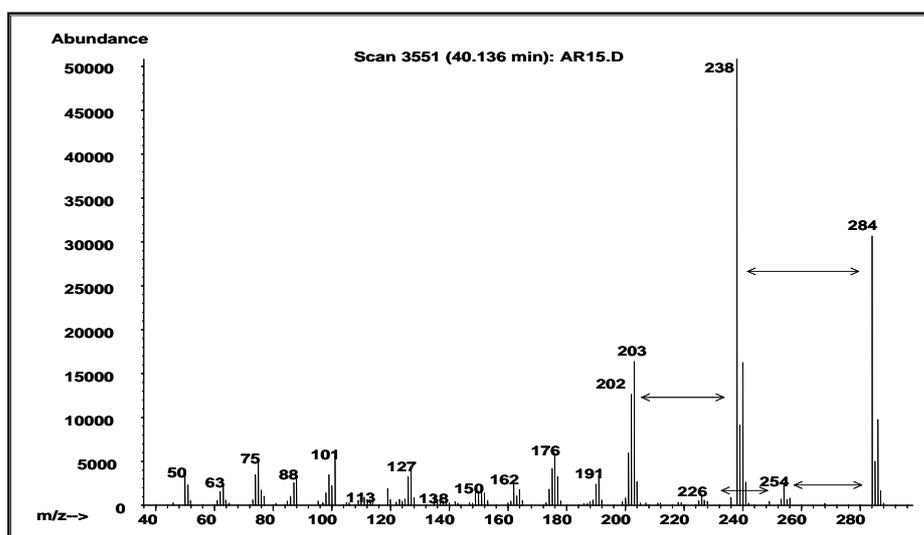
Los espectro IR de las 2-(*m*-nitroaril)quinolinas **13-16** muestran la desaparición de las bandas correspondientes a la vibración de tensión del C=O que se encuentra entre 1661 y 1669 cm<sup>-1</sup>, la vibración entre 3325 y 3269 cm<sup>-1</sup>; correspondiente a la tensión del N-H del anillo tetrahydroquinolínico y también una disminución de las bandas en la zona alquílica entre 2957 y 2828 cm<sup>-1</sup>, lo que nos indica que la aromatización sucedió. Como ejemplo de las 2-(*m*-nitroaril)quinolinas se utiliza el espectro IR de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)-quinolina **15** (figura 20), donde se observa la conservación de las bandas correspondientes a las vibraciones asimétricas y simétricas del grupo NO<sub>2</sub> en 1532 y 1352 cm<sup>-1</sup>, además de las bandas características. De la misma forma se observan las bandas en todas las 2-(*m*-aminoaril)quinolinas sintetizadas.

**Figura 20.** Espectro infrarrojo de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)quinolina **15**.

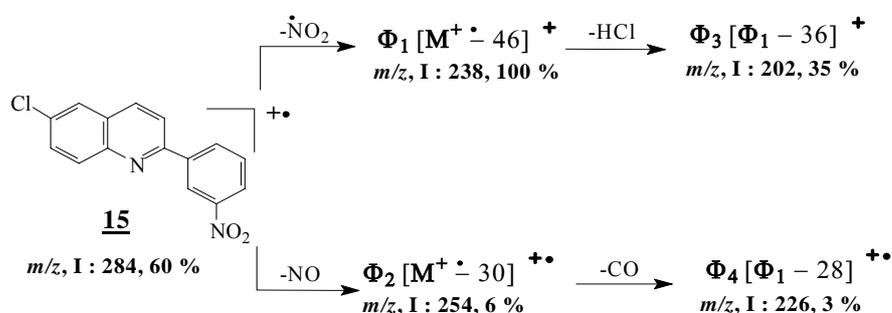


En los espectros de masas de los compuestos **13-16** se observa el ion molecular, al contrario de los compuestos 2-(3-nitroaril)-tetrahydroquinolinas **1-8**. Estos iones moleculares pierden 46 unidades de masa, quedando un pico de base o ion característico. Además, se puede observar las fragmentaciones típicas para el grupo característico. Como ejemplo de las 2-(*m*-nitroaril)quinolinas se utiliza el espectro de masas de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)quinolina **15** (figura 21), donde se observa la pérdida de 30 y 46 unidades de masa correspondientes a los radicales NO y NO<sub>2</sub>. Una posible ruta de fragmentación de estas 2-(*m*-nitroaril)quinolinas es planteada en el esquema 47.

**Figura 21.** Espectro de masas de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)quinolina **15**.

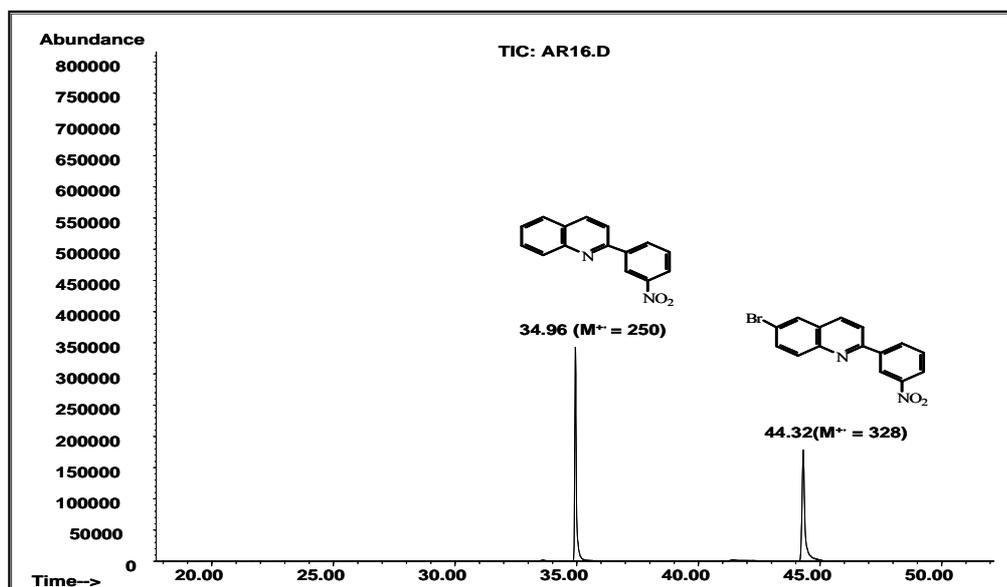


**Esquema 47.** Posible ruta de fragmentación de la 6-cloro-2-(3-nitroaril)quinolina **15**.

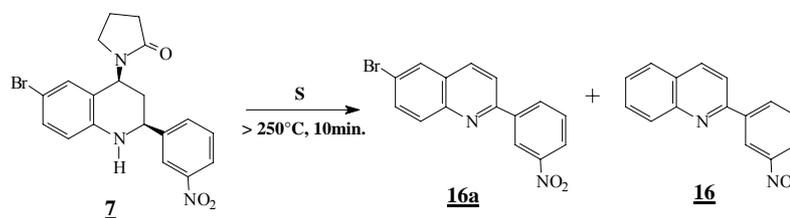


El análisis de CG-EM del producto de reacción de la 6-bromo tetrahydroquinolina **7** (figura 22), indicó que se tienen dos diferentes compuestos: uno con tiempo de retención 34,95 min y un porcentaje del 52%, y otro con tiempo de retención de 44.32 min con un porcentaje de 48%. Analizando los espectros de masas para ambos picos, se encontró que la formación de la 6-bromo-2-(3-nitrofenil)quinolina **16a** esperada está acompañada de la 2-(3-nitrofenil)-quinolina **16**, a la cual le falta un átomo de bromo. Sólo se pudo aislar el compuesto **16**; el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto aislado confirmó su estructura (esquema 48).

**Figura 22.** Perfil cromatográfico de los productos de la aromatización de la 6-bromo-2-(3-nitrofenil)-4-(2'-oxopirrolinidil-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7**.



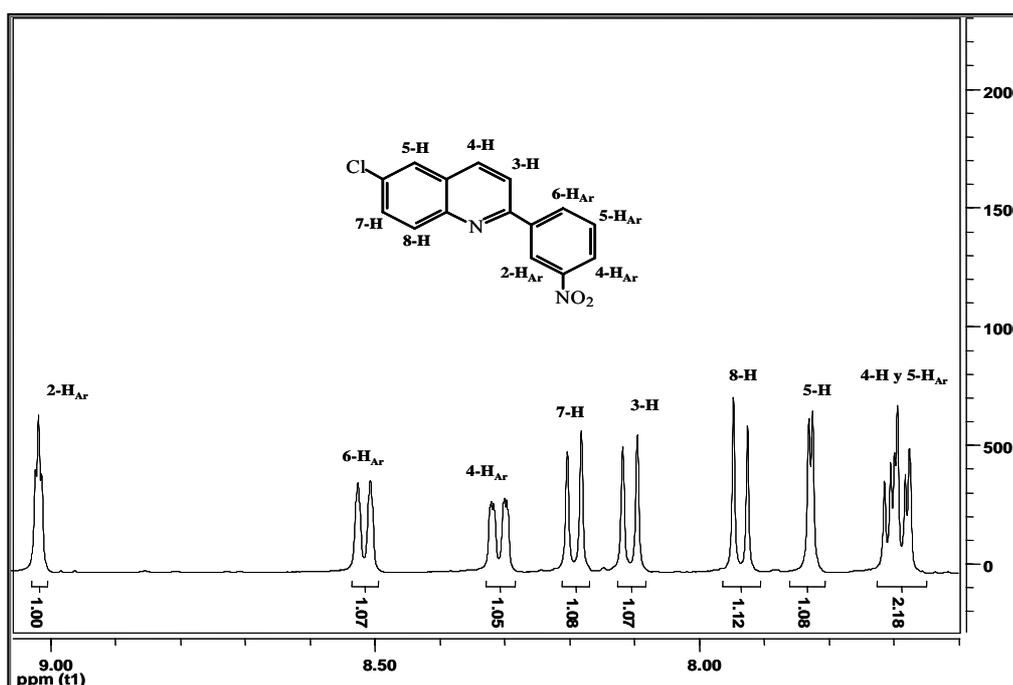
**Esquema 48.** Productos obtenidos después de purificar la aromatización de la 6-bromo-2-(3-nitroaril)-tetrahydroquinolina **7**.



Es de suponer, que la formación del compuesto **16** es causada por las condiciones drásticas del proceso de aromatización.

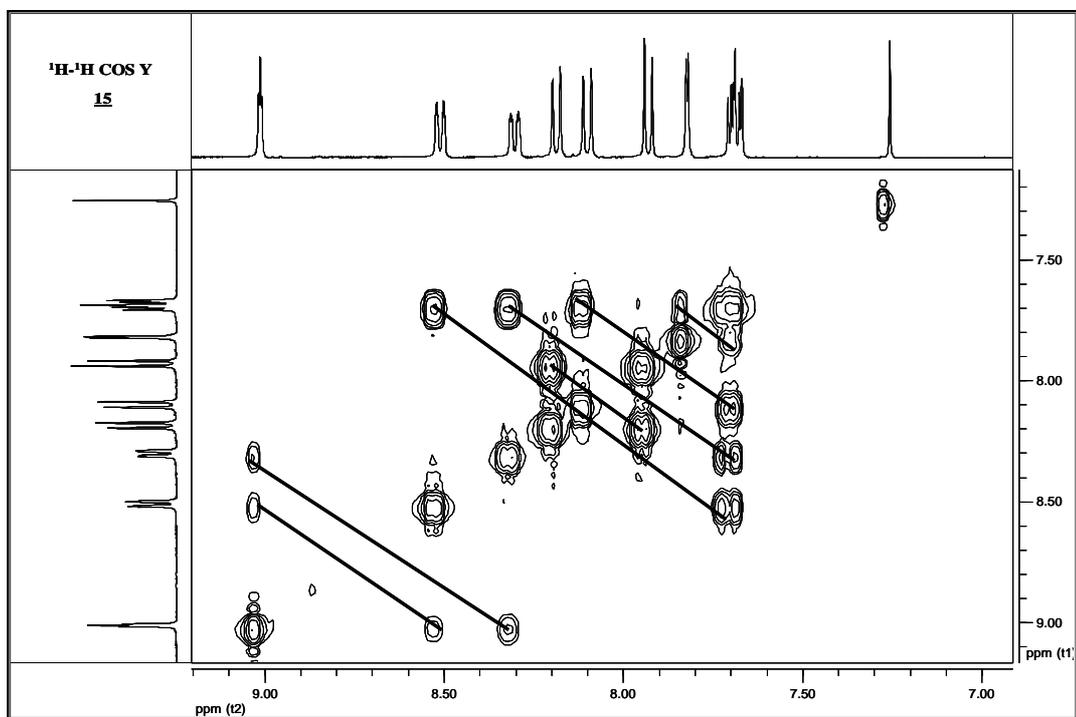
El espectro de RMN- $^1\text{H}$  de la 6-etil-2-(3-nitrofenil)quinolina **13** muestra las señales generadas por los protones aromáticos en la región comprendida entre 7.60 y 8.99 ppm y las señales correspondientes a los protones etílicos en la zona comprendida entre 1.14 y 5.59 ppm, mientras que las 2-(3-nitroaril)quinolinas **14-16** solo presentan las señales correspondientes a los protones aromáticos (arílicos y quinolínicos) entre 7.45 y 9.04 ppm. El espectro de RMN- $^1\text{H}$  de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)-quinolina **16** que representa el cuadro general de esta familia quinolinica, donde se observa en 9.02, 8.51 y 8.30 ppm las señales pertenecientes en su orden a los protones 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ , 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$  del anillo arílico, las señales correspondientes a los protones quinolínicos 7-H, 3-H, 8-H y 5-H se presentan en 8.19, 8.10, 7.93 y 7.82 ppm, respectivamente, con sus desdoblamientos comunes (figura 23).

**Figura 23.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)quinolina **15**.



La asignación de los protones para todas las quinolinas preparadas a sus respectivos carbonos se realizó con la ayuda de los espectros de RMN en 2D:  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY (figura 24), HMQC, y HMBC.

Figura 24. Espectro  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)quinolina **15**.



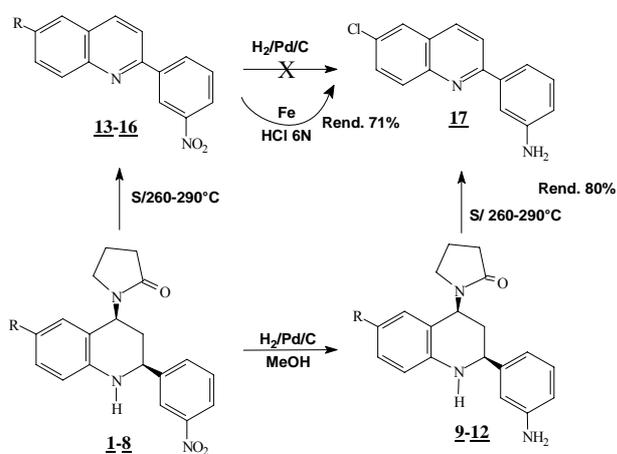
#### 4.4. Obtención de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina (**17**).

Como se mencionó antes, nuestro deseo era preparar análogos quinolínicos que contengan el grupo aminofenil en la posición C-2 los cuales podrían ser considerados como isómeros de las 2-piridilquinolinas.

Una vez preparada una nueva serie de 2-(3-nitrofenil)quinolinas, precursores de nuestros compuestos deseados se planteó la hidrogenación catalítica del grupo nitro para así convertirlas en las 2-(3-aminofenil)quinolinas.<sup>43-45</sup>

Pero la hidrogenación en presencia de Pd/C de las 2-(3-nitrofenil)quinolinas no fue exitosa. Mientras que las mismas condiciones aplicadas a las 2-(3-nitrofenil)-tetrahydroquinolinas resultaron ser excelentes para la reducción del grupo nitro (esquema 49).

**Esquema 49.** Rutas sintéticas utilizadas para la obtención de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina **17**.



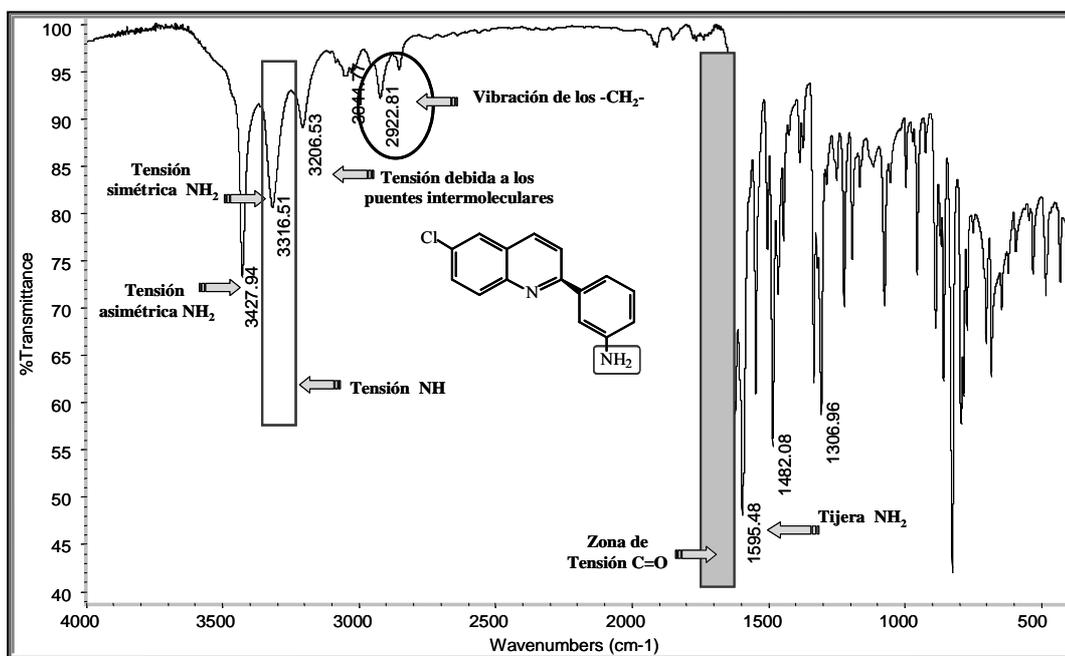
Para buscar las condiciones adecuadas de conversión del grupo NO<sub>2</sub> a el grupo NH<sub>2</sub> en la serie quinolínica se seleccionó la 6-cloro-2-(3-nitrofenil)quinolina **15**. Esta conversión se realizó vía reducción con hierro (en polvo) en medio ácido (HCl 6N) bajo condiciones severas (≈130°C, 18h), lo que condujo a la formación de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina **17**. Sin embargo, queda otra manera de preparar estos derivados, eliminando el grupo oxopirrolidínico de las 2-(3-aminofenil)-

tetrahydroquinolinas (esquema 49). realizando esta otra ruta y aplicando las mismas condiciones de proceso oxidativo de la 6-cloro-2-(3-aminofenil)-4-(2'-oxopirrolidinil-1')-tetrahydroquinolina **6** (la cual fue preparada previamente a partir de su análogo 3-nitro) se obtuvo, en efecto, la misma quinolina **17**.

La estructura de esta quinolina final fue confirmada por varias técnicas espectroscópicas

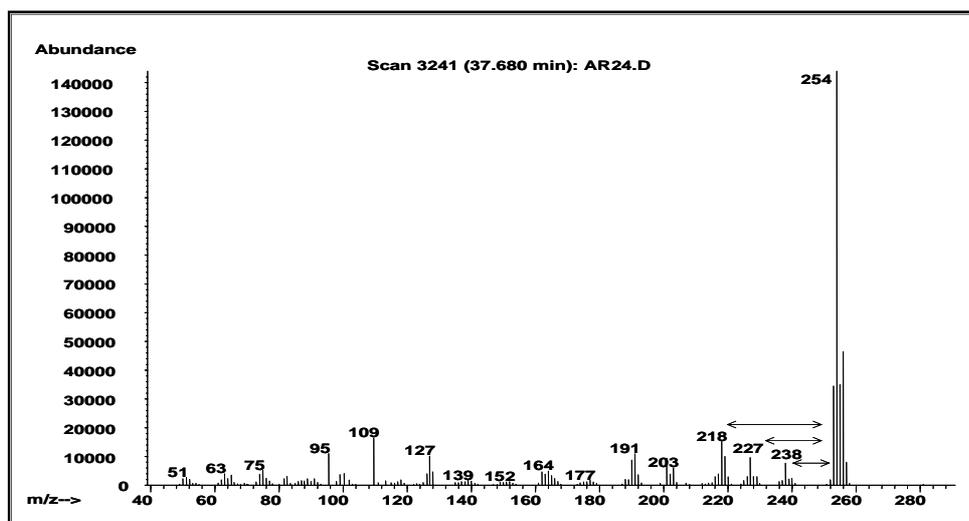
El espectro **IR** obtenido para la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina **17** muestra las bandas correspondientes a las vibraciones asimétricas y simétricas del grupo NH<sub>2</sub> en 3427 y 3316 cm<sup>-1</sup> y la vibración correspondiente al enlace de hidrógeno intermolecular a 3206 cm<sup>-1</sup>, la cual se observa como una banda compleja de mediana intensidad. En este caso también se observa la desaparición de la banda de vibración correspondiente a la tensión del N-H y la banda de vibración de tensión del C=O (figura 25).

**Figura 25.** Espectro de infrarrojo de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina **17**.

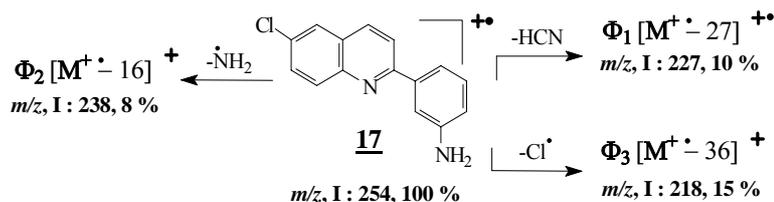


el espectro de masas para este mismo compuesto (figura 26), muestra el ion molecular como pico de base y se registra la pérdida de 16 y 27 unidades de masa correspondientes al radical  $\text{NH}_2$  y a la molécula neutra  $\text{HCN}$ , que hacen parte de una típica fragmentación cuando en la molécula encontramos un grupo  $\text{NH}_2$ . Una posible ruta de fragmentación de esta 2-(3-nitroaril)quinolina es planteada en el esquema 47.

**Figura 26.** Espectro de masa de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina **17**



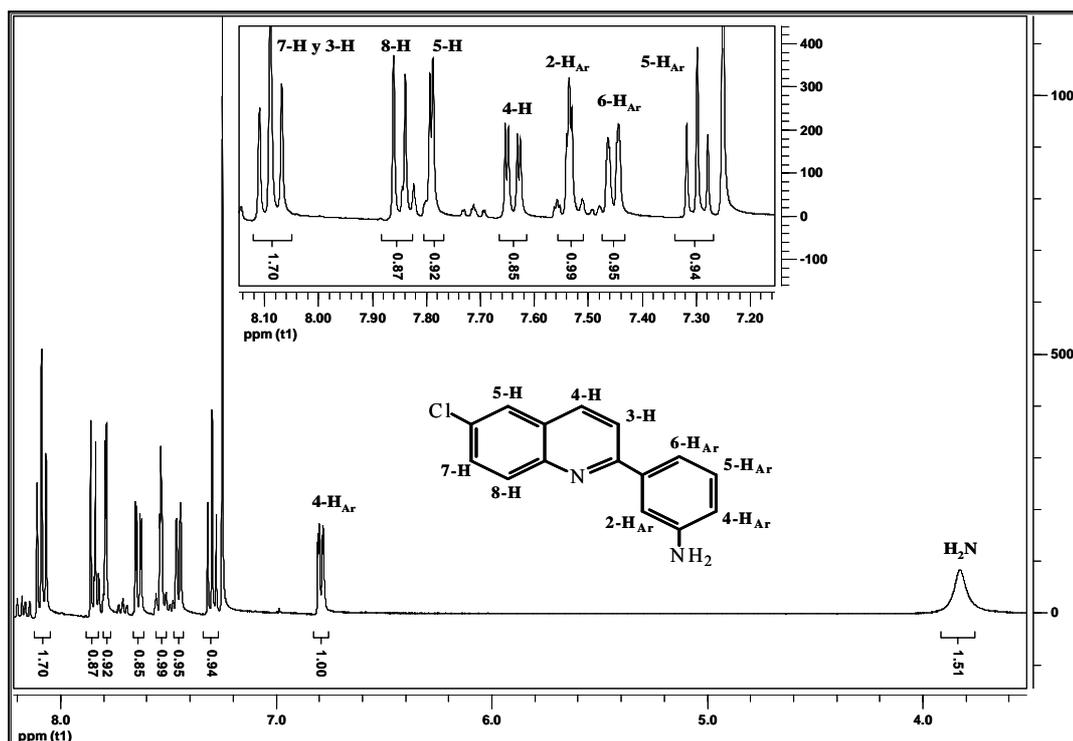
**Esquema 47.** Posible ruta de fragmentación de la 6-cloro-2-(3-aminoaril)quinolina **17**.



El espectro de RMN- $^1\text{H}$  de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina **17** (figura 27) presenta las señales correspondientes a los protones aromáticos (arílicos y quinolínicos) entre 6.80 y 8.10 ppm y la señal correspondiente al grupo  $\text{NH}_2$  en 3.84 ppm. Se observa en 8.10, 7.86, 7.80 y 7.65 ppm las señales pertenecientes en su orden a los protones quinolínicos 7-H y 3-H solapados, 8-H, 5-H y 4-H del anillo arílico, las

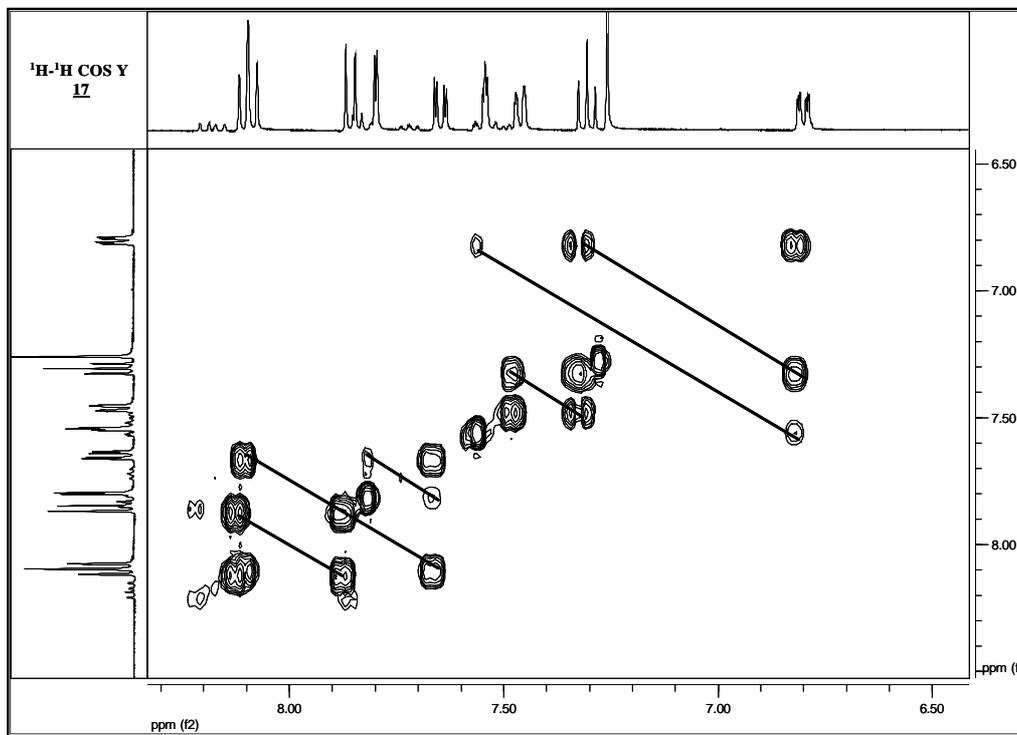
señales correspondientes a los protones arílicos 2-H<sub>Ar</sub>, 6-H<sub>Ar</sub>, 5-H<sub>Ar</sub> y 4-H<sub>Ar</sub> se presentan en 7.55, 7.46, 7.31 y 6.80 ppm respectivamente. Por último, la señal correspondiente a los protones del grupo NH<sub>2</sub> aparece en 3.84 ppm.

**Figura 27.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina **17**.



La asignación de los protones para todas las quinolinas preparadas a sus respectivos carbonos se realizó con la ayuda de los espectros de RMN en 2D: <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY (figura 28), HMQC, y HMBC.

**Figura 28.** Espectro  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY de la 2-(3-aminofenil)-6-cloroquinolina **17**.



#### 4.5. Actividad biológica de las tetrahydroquinolinas y quinolinas sintetizadas.

Debido al alto potencial bioactivo de los tetrahydroquinolinas y quinolinas 2-nitro y aminoaril sustituidas, en la actualidad se realizan ensayos preliminares a todos los compuestos preparados, en busca de actividad antifúngica y antiparasitaria (Dra. Susana Zachino de la Universidad Nacional de Rosario (Rosario, Argentina); Dra. Alicia Gómez Barrios de la Universidad Complutense (Madrid, España)).

## 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se diseñó e implementó una ruta sintética para la obtención rápida y efectiva de las 2-(3-nitroaril)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **1-8**, precursores de las nuevas 2-(3-aminoaril)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **9-12** aprovechando la versatilidad de la metodología imino-Diels-Alder a través de la reacción de condensación de tres componentes.

Se obtuvieron a partir de algunas tetrahydroquinolinas vía una eliminación fácil del grupo oxopirrolidínico las nuevas 2-(3-nitroaril)quinolinas **13-16** y la 6-cloro-2-(3-aminofenil)quinolina **17** compuestos con potencial actividad antifúngica y antiparasitaria. La eliminación de este grupo ofrece una buena posibilidad de generar las nuevas quinolinas C-2 sustituidas.

Se realizó la síntesis de la 2-(3-aminoaril)quinolina **17** mediante dos rutas sintéticas a partir del mismo precursor (cicloadducto de la reacción de imino-Diels-Alder). Ambas rutas resultaron ser simples y efectivas.

Se recomienda ampliar la serie de las nuevas 2-(*m*-aminoaril)quinolinas, ya que estos compuestos, además de ser compuestos con alto potencial bioactivo, también son precursores valiosos que se podrían utilizar para la construcción de poliheterociclos, por ejemplo, bis-quinolinas.

Se recomienda continuar y profundizar aún más el estudio de la reacción de imino-Diels-Alder Inter- e intramolecular, con el fin de obtener nuevas series de derivados quinolínicos útiles como agentes quimioterapéuticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. SMIT, W; BOCHKOV, A and CAPLE, R. Organic Synthesis “The Science Behind the Art”. New York: Royal Society of Chemistry. **1998**. p 178-182.
2. MARCH, J. Advanced Organic Chemistry “Reactions, Mechanisms, and Structure”. 4<sup>a</sup> Ed. New York: John Wiley & Sons. **1991**. p 839-852.
3. BOGER, D.L; WEINRED, S.M. Hetero-Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis, San Diego: Academic. **1987**, cap 2 y 9.
4. CROUSSE, B.; BEGUÉ, J.; BONNET-DELTON, D. Synthesis of 2-CF<sub>3</sub>-tetrahydroquinoline and quinoline derivatives from CF<sub>3</sub>-N-Aryl-aldimine. *J. Org. Chem.* **2000**. Vol 65. p 5009-5013.
5. CHENG, Y; HO, E.; MARIANO, P.; AMMON, H. Mechanistic Aspects of the Boron Trifluoride Catalyzed, Intermolecular Diels-Alder Cycloaddition of an unactivated 2-Aza 1,3-Diene with Electron-Donating-Substituted Dienophiles. *J. Org. Chem.* **1985**. Vol 50. p 5678-5686.
6. KOUZNETSOV, V., PALMA, A., EWERT, C., VARLAMOV, A. Some Aspects of Reduced Quinoline Chemistry. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**. Vol 35. p 761-785.

7. KAMETANI, T. and 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**. p 385-399.
8. ELSLAGER, E. and WORTH, D. 1,4-Cycloaddition Reaction. I. Stereoisomers of 2,3,3a,4,5,9b-Hexahydro-9b-methyl-4-Phenylfuro[3,2-*c*]quinoline from 2,3-Dihydro-5-methylfuran and N-Benzylideneanilines. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**. Vol 6. p 597-598.
9. PERRICONE, S. C.; ELSLAGER, E. F. and WORTH, D. F., 1,4-Cycloaddition Reaction. II. Preparation of *p*-Dioxino[2,3-*g*]furo[3,2-*c*]quinolines, *p*-Dioxino [2,3-*f*] furo[3,2-*c*]quinolines, and [1,3]Dioxino[4,5-*g*]furo[3,2-*c*]quinolines, from 2,3-Dihydro-5-methylfuran and Schiff Bases. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**. Vol 7. p 135-138.
10. PERRICONE, S. C.; ELSLAGER, E. F. and WORTH, D. F., 1,4-Cycloaddition Reaction. III. Synthesis of Furo[3,2-*c*]pyrido[2,3-*g*]quinolines, Furo[2,3-*a*] [4,7]phenanthrolines, Furo[3,2-*c*]pyrrolo[2,3-*g*]quinolines, Furo[3,2-*c*]pyrrolo[3,2-*g*]quinolines, and Furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*g*]quinolines, from 2,3-Dihydro-5-methylfuran and Schiff Bases. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**. Vol 7. p 537-542.
11. WORTH, D. F.; PERRICONE, S. C. and ELSLAGER, E. F. 1,4-Cycloaddition Reaction. IV. Preparation of Cyclopenta[*g*]furo[3,2-*c*]quinolines, Cyclopenta[*f*]-furo[3,2-*c*]quinolines, Benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinolines, and Furo[3,2-*c*]indeno[1,7-*gh*]quinolines from 2,3-Dihydro-5-methylfuran and Schiff Bases. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**. Vol 7. p 1353-1356.

12. WORTH, D. F.; ELSLAGER, E. F. and PERRICONE, S. C. 1,4-Cycloaddition Reaction. V. Preparation of 1,2,14b,14c-Tetrahydro-3a-methyl-3aH-furo[3',2':3,4]quino-[1,2-c][1,2.3]benzotriazine via Povarov Precursors. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**. Vol 11. p 69-70.
13. KAMETANI, T.; TAKEDA, H.; SUZUKI, Y. and KASAI, H. Application of the Lewis acid catalyzed [4+2]cycloaddition reaction to synthesis of natural quinoline alkaloids. *Heterocycles*. **1986**. Vol. 24. p 3385-3395.
14. KOBAYASHI, S.; ISHITANI, H. and NAGAYAMA, S. Lanthanide Triflate Catalyzed Imino Diels-Alder Reaction; Convenient Syntheses of Pyridine and Quinoline Derivatives. *Synthesis*. **1995**. p 1195-1202.
15. PARK, H.; JOO, H.; AHN, K., and JUN, K. One Step Synthesis of 4-Ethoxy-1,2,3,4-Tetrahydroquinoline from Nitroarene and Ethanol: A TiO<sub>2</sub> Mediated Photocatalytic Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1995**. Vol 36. p 5933-5946.
16. BAUDELLE, R.; MELNYK, P.; DÉPREZ, B. and TARTAR, A. Parallel Synthesis of Polysubstituted Tetrahydroquinolines. *Tetrahedron*. **1998**. Vol 54. p 4125-4140.
17. PERUMAL, P.; BABU, G. Convenient Synthesis of Pyrano[3,2-c]quinolines and Indeno[2,1-c]quinolines by Imino Diels-Alder Reaction. *Tetrahedron Lett.* Vol 39. **1998**. p 3225-3228.
18. CROUSSE, B.; BÈGUÈ, J-P.; BONNET-DELPON, D. Synthesis of Tetrahydroquinoline Derivatives from CF<sub>3</sub>-N-Aryl-aldimine and Vinyl Ethers. *Tetrahedron Lett.* **1998**. Vol 39. p 5765-5768.

19. RAMALINGAN, T.; SUBBA, B.; SRINIVAS, R.; AND YADAV, J. Bismuth(III) Chloride catalyzed aza-Diels-Alder reaction. *Synth. Commun.* **2001**. Vol 31. p 1075-1080.
20. DUBAC, J.; GARRIGUES, B.; GONZAGA, F.; AND ROBERT, H. Bismuth(III) Chloride or Triflate-Catalyzed Dienophilic Activity of  $\alpha$ -Ethylenic Aldehydes and Ketones. *J. Org. Chem.* **1997**. Vol 62. p 4880-4882.
21. SUNDARARAJAN, G.; PRABAGARAN, N.; VARGHESE, B. First Asymmetric Synthesis of Quinoline Derivatives by Inverse Electron Demand (IED) Diels-Alder Reaction Using Chiral Ti(IV) Complex. *Org. Lett.* **2001**. Vol 3. p 1973-1976.
22. NAGARAJAN, R.; CHITRA, S and PERUMAL, P. Triphenyl phosphonium perchlorate-an efficient catalyst for the imino Diels-Alder reaction of imines with electron rich dienophiles. Synthesis of pyranoquinoline, furoquinoline and phenanthridine derivatives. *Tetrahedron.* **2001**. Vol 57. p 3419-3423.
23. COLLIN, J.; JABER, N. and LANNOU, M. Imino Diels-Alder and imino-aldol reactions catalyzed by samarium diiodide. *Tetrahedron Lett.* **2001**. Vol 42. p 7405-7407.
24. YADAV, J.; REDDY, B.; SADASIV, K. and REDDY, P. Montmorillonite clay-catalyzed [4+2] cycloaddition reactions: a facile synthesis of pyrano- and furanoquinolines. *Tetrahedron Lett.* **2002**. Vol 43. p 3853-3856.
25. YADAV, J.; REDDY, B.; GAYATHRI, K. and PRASAD, A. Scandium Triflate Immobilized in Ionic Liquid: A Novel and Recyclable Catalytic System for Hetero- Diels-Alder Reaction. *Synthesis.* **2002**. p 2537-2541.

26. CHEN, L.; LI, Z. and LI, C-J. Indium-Mediated Domino Reaction of Nitroarenes with 2,3-Dihydrofuran in Water: an Efficient Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives. *Synlett*. **2003**. p 732-734.
27. SPANEDDA, M.; HOANG, V.; CROUSSE, B.; BONNET-DELPON, D., and BÉGUÉ, J-P. Aza-Diels-Alder reaction in fluorinated alcohol. A one-pot Synthesis of Tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett*. **2003**. Vol 44. p 217-219.
28. KATRITZKY, A; RACHWAL, B and 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**. Vol 60. p 3993-4001.
29. TALUKDAR, S.; CHEN, C-T. and FANG, J-M. A Stereoselective Route to Polysubstituted Tetrahydroquinolines by Benzotriazole-Promoted Condensation of Aliphatic Aldehydes and Aromatic Amines. *J. Org. Chem.* **2000**. Vol 65. p 3148-3153.
30. KOUZNETSOV, V; ZUBKOV, F.; MORA, U.; VOSKRESSENSKY, B., L.; VARGAS, L.; ASTUDILLO, L., and STASHENKO, E. An Efficient Synthesis of Hexahydro Oxaisoindolo[2,1-a]Quinoline Derivatives via the Diels-Alder Reactions. *Lett. Org. Chem.* **2004**. Vol 1. p 37-39.
31. MA, Y.; QIAN, C.; XIE, M.; SUN, J. Lanthanide Chloride Catalyzed Imino Diels-Alder Reaction. One-Pot Synthesis of Pyrano[3,2-c]- and Furo[3,2-c]quinolines. *J. Org. Chem.* **1999**. Vol 64. p 6462-6467.

32. KISELYOV, A.; SMITH, L.; and ARMSTRONG, R. Solid Support Synthesis of polysubstituted Tetrahydroquinolines via Three-Component Codensation. Catalyzed by Yb(OTf)<sub>3</sub>. *Tetrahedron*. **1998**. Vol 54. p 5089-5096.
33. RAVINDRANATH, N.; RAMESH, C.; RAVINDER, M., and DAS, B. A Facile and Convenient Three-Component Coupling Protocol for the Synthesis of Pyrano and Furanoquinolines. *Chem. Lett.* **2003**. Vol 32. p 222-223.
34. NAGARAJAN, R.; MAGESH, C., and PERUMAL P. Inter- and Intramolecular Imino Diels-Alder Reactions Catalized by Sulfamic Acid: A Mild and Efficient Catalyst for a One-Pot Synthesis of Tetrahydroquinoline. *Synthesis*. **2004** p 69-74.
35. KISELYOV, A.; SMITH, L.; VIRGILIO, A., and ARMSTRONG, R. Immobilized Aldehydes and Olefins in the Solid Support Synthesis of Tetrahydroquinolines via a Three Component Codensation. *Tetrahedron*. **1998**. Vol 54. p 7987-7996.
36. KOBAYASHI, S. and NAGAYAMA, S. A New Methodology for Combinatorial Synthesis. Preparation of Diverse Quinoline Derivatives Using a Novel Polymer-Supported Scandium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**. Vol 118. p 8977-8978.
37. TEMME, O.; DICKNER, T.; LASCHAT, S.; FRÖHLICH, R.; KOTILA, S., and BERGANDER, K. Synthesis of Azapolycyclic Systems Based on the Indolizino[3,4-*b*]quinoline Skeleton –A Diastereoselective Entry to Potential Oligodentate Artificial Receptors. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**. p 651-659.

38. SABITHA, G.; REDDY, E. and YADAV, J. Bismuth(III) Chloride-Catalyzed Intramolecular Hetero Diels-Alder Reaction: Application to the Synthesis of Tetrahydrochromano[4,3-*B*]quinoline Derivatives. *Synthesis*. **2001**. p 1979-1984.
39. SABITHA, G.; REDDY, E. and YADAV, J. Bismuth(III) chloride: An Efficient Catalyst for the One-Pot Stereoselective Synthesis of Octahydroacridines. *Synthesis*. **2002**. p 409-412.
40. SABITHA, G.; REDDY, E.; YADAV, J.; RAMA KRISHNA, K., and SANKAR, A. Stereoselective synthesis of octahydro-3*bH*-[1,3]dioxolo[4'',5'':4',5']furo [2',3':5,6]pirano [4,3-*b*]-quinolines via intramolecular hetero Diels-Alder reactions catalyzed bismuth(III) chloride. *Tetrahedron Lett.* **2002**. Vol 43. p 4029-4032.
41. SPALLER, M.; THIELEMANN, W.; BRENNAN, P., and BARTLETT, P. Combinatorial Synthetic Design. Solution and Polymer-Supported Synthesis of Heterocycles via Intramolecular Aza Diels-Alder and Imino Alcohol Cyclizations. *J. Comb. Chem.* **2002**. Vol 4. p 516-522.
42. JACOB, R.; PERIN, G.; BOTTESELLE, G., and LENARDÃO, E. Clean and atom-economic synthesis of octahydroacridines: application to essential oil of citronella. *Tetrahedron Lett.* **2003**. Vol 44. p 6809-6812
43. MORRISON, R and BOYD, R. *Química Orgánica*, 5<sup>a</sup> ed. Mexico: Addison Wesley. **1998**. p 928-929.

44. SHINKAI, H.; ITO, T.; IIDA, T, KITAO, Y, YAMADA, H., and UCHIDA, I. 4-Aminoquinolines: Novel Nociceptin Antagonists with Analgesic Activity. *J. Med. Chem.* **2000**. Vol 43. p 4667-4677.
45. BESSON, T.; REES, C.; ROE, D., and THIÉRY V. Imidazoquinolinethiones from 8-aminoquinolines by a novel *peri*-participation. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**. p 555–561.
46. PITTS, M.; HARRISON, J., and MOODY, C. Indium metal as a reducing agent in organic synthesis. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2001**. p 955–977.
47. JONES, G. KATRITZKY, A.; REES, A. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; New York: Pergamon. **1984**. Vol 2, p 395.
48. USKOKOVIC, M.; GUTZWILLER, J., and HENDERSON, T. Total synthesis of quinine and quinidine. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**. Vol 92. p 203-204.
49. STORK, G.; NIU, D.; FUJIMOTO, A.; KOFT, E.; BALKOVEC, J.; TATA, J., and DAKE, G. The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**. Vol 123. p 3239-3242.
50. SANGU, K.; FUCHIBE, K.; and AKIYAMA, T. A Novel Approach to 2-Arylated Quinolines: Electrocyclization of Alkynyl Imines via Vinylidene Complexes. *Org Lett.* **2004**. Vol 6. p 353-355.
51. KUO, S.; LEE, H.; JUAN, J., and TYNG, Y. ed. al. Synthesis and Cytotoxicity of 1,6,7,8-Substituted-2-(4'-Substituted phenyl)-4-quinolones and Related Compounds: Identification as Antimycotic Agents Interacting with Tubulin. *J. Med. Chem.* **1993**. Vol 36. p 1146-1156.

52. STREKOWSKI, L.; ZEGROCKA, O.; WINDHAM, C., and CZARNY A. Practical Synthesis of 4-Chloro-2-(2-naphthyl)quinoline, a Precursor to Triple-Helix DNA Intercalators. *Org. Proc. Res. & Develop.* **1997**. Vol 1. p 384-386.
53. SHINKAI, H.; ITO, T.; IIDA, T.; KITAO, Y.; YAMADA, H., and UCHIDA, I 4-Aminoquinolines: Novel Nociceptin Antagonists with Analgesic Activity. *J. Med. Chem.* **2000**. Vol 43. p 4667-4677.
54. JARVEST, R.; BERGE, J.; BERRY, V.; BOYD, H.; BROWN, M. ELDER, J.; FORREST, A.; FOSBERRY, A.; GENTRY, A. ; HIBBS, D.; JAWORSKI, M.; O'HANLON, D.; POPE, P.; RITTENHOUSE, A.; SHEPPARD, S.; SLATER-RADOSTI, R., and WORBY, C. Nanomolar Inhibitors of Staphylococcus aureus Methionyl tRNA Synthetase with Potent Antibacterial Activity against Gram-Positive Pathogens. *J. Med. Chem.* **2002**. Vol. 45. p 1959-1962.
55. ERMANN, M.; SIMKOVSKY, N.; ROBERTS, S.; PARRY, D., and BAXTER, A. Solid-Phase Synthesis of Imidazo[4,5-b]pyridin-2-ones and Related Urea Derivatives y Cyclative Cleavage of a Carbamate Linkage. *J. Comb. Chem.* **2002**. Vol 4. p 352-358.
56. PAPAGEORGIOU, C.; VON MATT, A.; JOERGENSEN, J.; ANDERSEN, E.; WAGNER, K.; BEERLI, C.; THAN, T.; BORER, X.; FLORINETH, A.; RIHS, G.; SCHREIER, M.; WECKBECKER, G., and HEUSSER, C. Aromatic Quinolinecarboxamides as Selective, Orally Active Antibody Production Inhibitors for Prevention of Acute Xenograft Rejection. *J. Med. Chem.* **2001**. Vol 44. p 1986-1992.

57. URBINA, J.; CORTÉS, J.; PALMA, A.; LOPEZ, S.; ZACCHINO, S.; ENRIZ, D.; RIBAS, J., and KOUZNETSOV, V. "Inhibitors of the fungal cell wall. Synthesis of 4-Aryl-4-N-arylamine-1-butenes and related compounds with inhibitory activities on  $\beta$ (1-3) glucan and chitin synthases". *Bioorg. Med. Chem.* **2000**. Vol 8. p 691-698.
58. VARGAS, L.; CASTELLI, M.; KOUZNETSOV, V.; URBINA, J.; LÓPEZ, S.; SORTINO, M.; ENRIZ, D.; RIBAS, J., and ZACCHINO, S. "In vitro antifungal activity of new series of homoallylamines and related compounds with inhibitory properties of the synthesis of fungal cell wall polymers". *Bioorg. Med. Chem.* **2003**. Vol 11. p 1531-1550.
59. KOUZNETSOV, V.; VARGAS, L.; TIBADUIZA, B.; OCHOA, C.; MONTERO, D.; NOGAL, J.; FERNÁNDEZ, C.; MUELAS, S.; GÓMEZ, A.; BAHASAS, A. and AMARO-LUIS, J. 4-Aryl(benzyl)amino-4-heteroarylbut-1-enes as Building Blocks in Heterocyclic Synthesis of 4,6-Dimethyl-5-nitro(amino)-2-pyridylquinolines and their Antiparasitic Activities. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2004**. Vol 337. p 127-132.