

ALGUNOS ASPECTOS DEL COMPORTAMIENTO QUÍMICO DE LAS 2-
 α -FURIL (α -TIENIL)-4-[2-OXOPIRROLIDIN-1-IL]-1,2,3,4-
TETRAHIDROQUINOLINAS SUSTITUIDAS

Uriel Mora Cruz, Qco.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUIMICA
MAESTRIA EN QUIMICA
BUCARAMANGA
2006

ALGUNOS ASPECTOS DEL COMPORTAMIENTO QUÍMICO DE LAS 2-
 α -FURIL (α -TIENIL)-4-[2-OXOPIRROLIDIN-1-IL]-1,2,3,4-
TETRAHIDROQUINOLINAS SUSTITUIDAS

Vriel Mora Cruz, Qco.

Trabajo de Investigación para optar al título de:

MAGISTER EN QUÍMICA

Director

VLADIMIR V. KOUZNETSOV, *PhD., DSc.*

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
MAESTRIA EN QUÍMICA
BUCARAMANGA
2006

DEDICATORIA

A mi querida madre.

AGRADECIMIENTOS

El autor hace un reconocimiento y expresa sus sinceros agradecimientos,

- ♣ A COLCIENCIAS, que a través de la aprobación del proyecto 1102-05-11429 titulado “Diseño racional de las N-(But-3-enil) aminas, quinolinas y 2-benzazepinas hetaril sustituidas con actividad fungicida, antiparasitaria y antitumoral” financió esta investigación y me otorgó una beca de sostenimiento durante 18 meses.
- ♣ Al profesor *Vladimir V. Kouznetsov, PhD., DSc.*, director del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio-UIS), quien ha sobrepasado su papel como director convirtiéndose en un forjador de nuevos investigadores, al inculcar tanto disciplina como el estrechamiento de lazos de amistad, herramientas de gran importancia en la vida científica.
- ♣ A la profesora *Elena Stashenko, Qca. PhD.*, directora del Centro de Investigación en Biomoléculas (CIBIMOL-UIS), por sus consejos oportunos y su constante apoyo durante la realización de este posgrado. También por la toma de los respectivos cromatogramas y fragmentogramas de la mayoría de los compuestos sintetizados para esta tesis de grado.
- ♣ A todos los *Profesores* que intervinieron en mi formación académica, científica y personal, durante la realización de este posgrado.
- ♣ Al *Dr. Fedor Zubkov*, de la Universidad de Druzhby Narodov (Moscú, Rusia), por la toma del Difractograma de Rayos X (DRX), el cual fue de gran utilidad en nuestro trabajo.
- ♣ Al *Dr. Ricardo Fierro*, de la Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia), por la toma de los espectros de RMN.
- ♣ A la *Dra. Susana Zachinno*, de la Universidad Nacional de Rosario (Rosario, Argentina), por la realización de los ensayos de actividad antifúngica.
- ♣ A la *Dra. Patricia Escobar Rivero*, de la Universidad Industrial de Santander (CINTROP-UIS) (Bucaramanga, Colombia), por la realización de ensayos de citotoxicidad y actividad antiparasitaria.

- ♣ Al *Dr. Juan Gabriel Bueno*, de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia), por la realización de ensayos de actividad anticancerígena.
- ♣ A la *Dra. Paulina Bermejo*, de la Universidad Complutense (Madrid, España), por la realización de ensayos de actividad antiviral.
- ♣ A *Sandra Milena Cadena Camacho, Qca.*, quien ha sido un apoyo permanente durante mi formación personal. También agradezco a todos mis compañeros de trabajo y de ocio de los cuales aprendí muchas cosas y además se convirtieron en alicientes del esfuerzo diario para alcanzar esta meta.

TABLA DE CONTENIDO

	<i>Pág.</i>
INTRODUCCIÓN	1
2. ESTADO DEL ARTE	3
2.1. Importancia de las quinolinas y sus análogos reducidos	3
2.2. La reacción de <i>DIELS-ALDER</i>	7
2.2.1. Mecanismo de la reacción de <i>DIELS-ALDER</i> .	9
2.2.2. Estereoquímica de las reacciones de <i>DIELS-ALDER</i>	11
2.2.3. Reacción de <i>DIELS-ALDER</i> INTRAMOLECULAR	14
2.2.4. Reacción de <i>DIELS-ALDER</i> catalizada por ácidos de <i>LEWIS</i>	15
2.2.5. Reacción de aza <i>DIELS-ALDER</i>	17
2.3. El anillo de Furano	22
2.3.1. El Furano en las reacciones de cicloadición inter- e intramoleculares	23
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
4. OBJETIVOS	27
4.1. Objetivo general	27
4.1.1. Objetivos específicos	27
5. PARTE EXPERIMENTAL	28
5.1. OBTENCIÓN DE LAS ALDIMINAS (<u>1a</u> - <u>1j</u>)	29
5.1.1. METODOLOGÍA GENERAL	29
5.2. OBTENCIÓN DE LAS 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS (<u>2a</u> - <u>2j</u>)	31
5.2.1. METODOLOGÍA GENERAL	31
5.3. OBTENCIÓN DE LAS QUINOLINAS (<u>3a</u> - <u>3j</u>)	36
5.3.1. METODOLOGÍA GENERAL	36
5.4. OBTENCIÓN DE LOS ADUCTOS HEXAHIDRO-6b,9-OXAISOINDOLO[2,1- <i>a</i>]QUINOLÍNICOS (<u>4a</u> - <u>4e</u>)	40
5.4.1. METODOLOGÍA GENERAL	40
5.5. OBTENCIÓN DE LAS ISOINDOLO[2,1- <i>a</i>]QUINOLINAS (<u>5a</u> - <u>5c</u>)	43
5.5.1. METODOLOGÍA GENERAL	43
6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	46
6.1. OBTENCIÓN DE LAS ALDIMINAS (<u>1a</u> - <u>1j</u>)	46
6.2. OBTENCIÓN DE LAS 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS (<u>2a</u> - <u>2j</u>)	47
6.3. OBTENCIÓN DE LAS QUINOLINAS (<u>3a</u> - <u>3j</u>)	54
6.4. OBTENCIÓN DE LOS ADUCTOS HEXAHIDRO-6b,9-OXAISOINDOLO[2,1- <i>a</i>]QUINOLÍNICOS (<u>4a</u> - <u>4e</u>)	62
6.5. OBTENCIÓN DE LAS ISOINDOLO[2,1- <i>a</i>]QUINOLINAS (<u>5a</u> - <u>5c</u>)	68
6.6. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS PRODUCTOS SINTETIZADOS	73
7. CONCLUSIONES	78
8. RECOMENDACIONES	79
BIBLIOGRAFÍA	80
ANEXOS	88

LISTA DE FIGURAS

	<i>Pág.</i>
Figura 1. La Quinolina y su análogo reducido	3
Figura 2. Derivados quinolinínicos de origen natural con importancia farmacológica	3
Figura 3. Fármacos sintéticos derivados de la quinolina	4
Figura 4. Alcaloides tetrahydroquinolínicos de origen natural y sintético	5
Figura 5. Antibacteriales de uso clínico	6
Figura 6. Derivados del furfural usados como fármacos	7
Figura 7. Mecanismos postulados de la reacción de <i>Diels-Alder</i> , forma gráfica	9
Figura 8. Interacción orbital secundaria del estado de transición <i>endo</i>	13
Figura 9. Efecto del ácido de <i>Lewis</i> sobre la orientación de los orbitales de frontera del butadieno y el acrilato de metilo. Diagrama de orbital de a) Reacción sin catalizador y, b) Reacción con catalizador	16
Figura 10. Productos naturales obtenidos a partir del furano	23
Figura 11. Montaje para la obtención de las aldiminas	29
Figura 12. Montaje para la obtención de las 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas	31
Figura 13. Montaje para obtención de las quinolinas	36
Figura 14. Montaje para la obtención de los aductos hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolinínicos	41
Figura 15. Montaje para la obtención de las isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolinas	44
Figura 16. Aldiminas sintetizadas	46
Figura 17. Cromatograma del crudo de la 1,2,3,4-THQ <u>2e</u>	49
Figura 18. Fragmentogramas de los isómeros de las 1,2,3,4-THQ <u>2e</u>	49
Figura 19. Isómeros formados de las 1,2,3,4-THQ, <u>2</u>	51
Figura 20. Espectro de ¹ H-RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2d</u>	52
Figura 21. Quinolinas obtenidas en condiciones de oxidación con S ₈	55
Figura 22. Fragmentograma de la quinolina <u>3a</u>	55
Figura 23. Fragmentograma de la quinolina <u>3f</u>	55
Figura 24. Cromatograma de la mezcla obtenida a partir de la oxidación de la 1,2,3,4-THQ <u>2i</u>	56
Figura 25. Fragmentogramas de los compuestos <u>3ii</u> y <u>3i</u>	56
Figura 26. Forma de corona del azufre S ₈	58
Figura 27. Espectro de ¹ H-RMN de la quinolina <u>3c</u>	60
Figura 28. Espectro de ¹³ C-RMN de la quinolina <u>3c</u>	60
Figura 29. Aductos hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolinínicos (<u>4a</u> - <u>4d</u>)	62
Figura 30. Rayos X del isómero <i>endo</i> del aducto <u>4d</u>	64
Figura 31. Espectro de ¹ H-RMN del aducto <u>4c</u>	65
Figura 32. Espectro de ¹³ C-RMN del aducto <u>4c</u>	66
Figura 33. Espectro de ¹ H-RMN del producto <u>4e</u>	67
Figura 34. Espectro de ¹³ C-RMN del producto <u>4e</u>	67
Figura 35. Fragmentograma del producto <u>5a</u>	70
Figura 36. Espectro de ¹ H-RMN del compuesto <u>5a</u>	71
Figura 37. Espectro de ¹³ C-RMN del compuesto <u>5a</u>	72

LISTA DE ESQUEMAS

	<i>Pág.</i>
Esquema 1. Tipos de cicloadición [4+2]	8
Esquema 2. Principio <i>cis</i> en las reacciones DA	11
Esquema 3. Principio <i>cis</i> para el dieno	12
Esquema 4. Aductos <i>endo</i> y <i>exo</i> de una cicloadición [4+2]	12
Esquema 5. Orientación en la adición de componentes asimétricos	13
Esquema 6. Interacción entre orbitales de frontera en las cicloadiciones asimétricas	14
Esquema 7. Ejemplos de la reacción DA intramolecular	15
Esquema 8. Métodos de obtención de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, usando la reacción aza <i>Diels -Alder</i>	17
Esquema 9. Mecanismo propuesto para la reacción de aza <i>Diels-Alder</i>	18
Esquema 10. Formación estereoespecífica del cicloaducto <i>endo</i>	18
Esquema 11. Desarrollo alternativo para la obtención de derivados tetrahidroquinolínicos	19
Esquema 12. Formación de un cicloaducto específico, según el catalizador	19
Esquema 13. Formación de quinolinas mediante una cicloadición [4+2]	20
Esquema 14. Obtención de quinolinas mediante ciclación intramolecular [4+2]	21
Esquema 15. Obtención de 2-fenilquinolinas mediante ciclación térmica de un azahexatrieno	21
Esquema 16. Formación de 4-metilquinolina usando un isocianato como intermedio	21
Esquema 17. Cicloadición [4+2] del furano	22
Esquema 18. Uso del furano en cicloadiciones [3+2]	22
Esquema 19. Reacciones de degradación del furano	23
Esquema 20. Reacción del furano con dienófilos acetilénicos y olefínicos	24
Esquema 21. Reacción del furano activado con acroleína	24
Esquema 22. Reacción <i>domino</i> de <i>Diels-Alder</i> , utilizando al furano como dieno	24
Esquema 23. Ciclación de <i>Diels-Alder</i> intramolecular de N-alquenil y amidofuranos	25
Esquema 24. Obtención de las aldiminas (<u>1a</u> - <u>1j</u>)	29
Esquema 25. Obtención de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (<u>2a</u> - <u>2j</u>)	31
Esquema 26. Obtención de las quinolinas (<u>3a</u> - <u>3j</u>)	36
Esquema 27. Obtención de los aductos hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolínicos (<u>4a</u> - <u>4e</u>)	40
Esquema 28. Obtención de las isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolinas (<u>5a</u> - <u>5c</u>)	43
Esquema 29. Posibles configuraciones de la iminas <u>1</u>	48
Esquema 30. Formación de los isómeros de las 1,2,3,4-THQ (<u>2</u>)	50
Esquema 31. Posible ruta de fragmentación de las 1,2,3,4-THQ (<u>2a</u> - <u>2j</u>)	51
Esquema 32. Producto deseado y producto obtenido en la oxidación de las THQ	57
Esquema 33. Posible mecanismo de aromatización de las 1,2,3,4-THQ via radicales	59
Esquema 34. Obtención de los isómeros de los aductos <u>4a</u> - <u>4e</u>	63
Esquema 35. Posible mecanismo de obtención de las Isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolinas <u>5a-5c</u>	69
Esquema 36. Posible ruta de fragmentación general para los productos <u>5</u>	70

LISTA DE TABLAS

	<i>Pág.</i>
Tabla 1. Resultados de las aldiminas <u>1</u> , sustratos iniciales	47
Tabla 2. Resultados de las 1,2,3,4-Tetrahydroquinolinas (<u>2a</u> - <u>2j</u>)	50
Tabla 3. Datos de ¹ H-RMN de las 1,2,3,4-THQ (<u>2a</u> - <u>2j</u>)	53
Tabla 4. Datos de ¹³ C-RMN de las 1,2,3,4-THQ (<u>2a</u> - <u>2j</u>)	54
Tabla 5. Resultados de las Quinolinas (<u>3a</u> - <u>3j</u>)	57
Tabla 6. Datos de ¹ H-RMN de las quinolinas <u>3a</u> - <u>3h</u> y <u>3j</u> .	61
Tabla 7. Datos de ¹³ C-RMN de las quinolinas <u>3a</u> - <u>3h</u> y <u>3j</u>	61
Tabla 8. Resultados de los Aductos Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolínicos <u>4a</u> - <u>4e</u>	63
Tabla 9. Resumen de los datos de ¹ H-RMN de los compuestos <u>4a</u> - <u>4d</u>	68
Tabla 10. Resumen de los datos de ¹³ C-RMN de los compuestos <u>4a</u> - <u>4d</u>	68
Tabla 11. Resumen de las características de las Isoindolo [2,1-a] quinolinas <u>5a</u> - <u>5c</u>	69
Tabla 12. Datos de ¹ H-RMN de los compuestos <u>5a</u> - <u>5c</u>	72
Tabla 13. Datos de ¹³ C-RMN de los compuestos <u>5a</u> - <u>5c</u>	73
Tabla 14. Resultados de los ensayos de citotoxicidad	73
Tabla 15. Resultados de actividad de la quinolinas (<u>3a</u> - <u>3h</u> y <u>3j</u>) contra el <i>T. cruzi</i>	74
Tabla 16. Resultados en µg/L de actividad antifúngica de las quinolinas (<u>3a</u> - <u>3h</u> y <u>3j</u>)	76

LISTA DE ANEXOS

	<i>Pág.</i>
ANEXOS I. Espectros de Infrarrojo (IR) de los compuestos sintetizados	89
ANEXO I-2A. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ <u>2a</u> .	90
ANEXO I-2B. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ <u>2b</u> .	90
ANEXO I-2C. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ <u>2c</u> .	91
ANEXO I-2D. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ <u>2d</u> .	91
ANEXO I-2E. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ <u>2e</u> .	92
ANEXO I-2F. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ <u>2f</u> .	92
ANEXO I-2G. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ <u>2g</u> .	93
ANEXO I-2H. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ <u>2h</u> .	93
ANEXO I-2I. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ <u>2i</u> .	94
ANEXO I-2J. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ <u>2j</u> .	94
ANEXO I-3A. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina <u>3a</u> .	95
ANEXO I-3B. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina <u>3b</u> .	95
ANEXO I-3C. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina <u>3c</u> .	96
ANEXO I-3D. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina <u>3d</u> .	96
ANEXO I-3E. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina <u>3e</u> .	97
ANEXO I-3F. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina <u>3f</u> .	97
ANEXO I-3G. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina <u>3g</u> .	98
ANEXO I-3H. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina <u>3h</u> .	98
ANEXO I-3I. Espectro de Infrarrojo de la mezcla (1:2) de las Quinolina <u>3ii</u> y <u>3i</u> .	99
ANEXO I-3J. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina <u>3j</u> .	99
ANEXO I-4A. Espectro de IR del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolínico <u>4a</u> .	100
ANEXO I-4B. Espectro de IR del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolínico <u>4b</u> .	100
ANEXO I-4C. Espectro de IR del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolínico <u>4c</u> .	101
ANEXO I-4D. Espectro de IR del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolínico <u>4d</u> .	101
ANEXO I-4E. Espectro de IR del compuesto tetrahydroquinolínico <u>4e</u> .	102
ANEXO I-5A. Espectro de IR de la Isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolina <u>5a</u> .	102
ANEXO I-5B. Espectro de IR de la Isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolina <u>5b</u> .	103
ANEXO I-5C. Espectro de IR de la Isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolina <u>5c</u> .	103
ANEXOS II. Fragmentogramas de los compuestos sintetizados	104
ANEXO II-2A. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ <u>2a</u> .	105
ANEXO II-2B. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ <u>2b</u> .	105
ANEXO II-2C. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ <u>2c</u> .	106
ANEXO II-2D. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ <u>2d</u> .	106
ANEXO II-2E. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ <u>2e</u> .	107
ANEXO II-2F. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ <u>2f</u> .	107
ANEXO II-2G. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ <u>2g</u> .	108
ANEXO II-2H. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ <u>2h</u> .	108

NEXO II-2I. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ <u>2i</u> .	109
ANEXO II-2J. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ <u>2j</u> .	109
ANEXO II-3A. Fragmentograma de la Quinolina <u>3a</u> .	110
ANEXO II-3B. Fragmentograma de la Quinolina <u>3b</u> .	110
ANEXO II-3C. Fragmentograma de la Quinolina <u>3c</u> .	111
ANEXO II-3D. Fragmentograma de la Quinolina <u>3d</u> .	111
ANEXO II-3E. Fragmentograma de la Quinolina <u>3e</u> .	112
ANEXO II-3F. Fragmentograma de la Quinolina <u>3f</u> .	112
ANEXO II-3G. Fragmentograma de la Quinolina <u>3g</u> .	113
ANEXO II-3H. Fragmentograma de la Quinolina <u>3h</u> .	113
ANEXO II-3II. Fragmentograma de la Quinolina <u>3ii</u> .	114
ANEXO II-3I. Fragmentograma de la Quinolina <u>3i</u> .	114
ANEXO II-3J. Fragmentograma de la Quinolina <u>3j</u> .	115
ANEXO II-5A. Fragmentograma de la Isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolina <u>5a</u> .	115
ANEXO II-5B. Fragmentograma de la Isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolina <u>5b</u> .	116
ANEXO II-5C. Fragmentograma de la Isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolina <u>5c</u> .	116
ANEXOS III. Espectros de RMN de los compuestos sintetizados	117
ANEXO III-2A-1. Espectro de ¹ H-RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2a</u> .	118
ANEXO III-2B-1. Espectro de ¹ H-RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2b</u> .	118
ANEXO III-2C-1. Espectro de ¹ H-RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2c</u> .	119
ANEXO III-2D-1. Espectro de ¹ H-RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2d</u> .	119
ANEXO III-2E-1. Espectro de ¹ H-RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2e</u> .	120
ANEXO III-2F-1. Espectro de ¹ H-RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2f</u> .	120
ANEXO III-2G-1. Espectro de ¹ H-RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2g</u> .	121
ANEXO III-2H-1. Espectro de ¹ H-RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2h</u> .	121
ANEXO III-2I-1. Espectro de ¹ H-RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2i</u> .	122
ANEXO III-2J-1. Espectro de ¹ H-RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2j</u> .	122
ANEXO III-3A-1. Espectro de ¹ H-RMN de la Quinolina <u>3a</u> .	123
ANEXO III-3B-1. Espectro de ¹ H-RMN de la Quinolina <u>3b</u> .	123
ANEXO III-3C-1. Espectro de ¹ H-RMN de la Quinolina <u>3c</u> .	124
ANEXO III-3D-1. Espectro de ¹ H-RMN de la Quinolina <u>3d</u> .	124
ANEXO III-3E-1. Espectro de ¹ H-RMN de la Quinolina <u>3e</u> .	125
ANEXO III-3F-1. Espectro de ¹ H-RMN de la Quinolina <u>3f</u> .	125
ANEXO III-3G-1. Espectro de ¹ H-RMN de la Quinolina <u>3g</u> .	126
ANEXO III-3H-1. Espectro de ¹ H-RMN de la Quinolina <u>3h</u> .	126
ANEXO III-3J-1. Espectro de ¹ H-RMN de la Quinolina <u>3j</u> .	127
ANEXO III-4A-1. Espectro de ¹ H-RMN del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolínicos <u>4a</u> .	127
ANEXO III-4B-1. Espectro de ¹ H-RMN del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolínicos <u>4b</u> .	128
ANEXO III-4C-1. Espectro de ¹ H-RMN del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolínicos <u>4c</u> .	128
ANEXO III-4D-1. Espectro de ¹ H-RMN del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolínicos <u>4d</u> .	129
ANEXO III-4E-1. Espectro de ¹ H-RMN del compuesto tetrahydroquinolínico <u>4e</u> .	129
ANEXO III-5A-1. Espectro de ¹ H-RMN de la Isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolina <u>5a</u> .	130
ANEXO III-5B-1. Espectro de ¹ H-RMN de la Isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolina <u>5b</u> .	130

ANEXO III-5C-1. Espectro de ^1H -RMN de la Isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolina <u>5c</u> .	131
ANEXO III-2A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2a</u> .	131
ANEXO III-2B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2b</u> .	132
ANEXO III-2C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2c</u> .	132
ANEXO III-2D-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2d</u> .	133
ANEXO III-2E-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2e</u> .	133
ANEXO III-2F-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2f</u> .	134
ANEXO III-2G-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2g</u> .	134
ANEXO III-2H-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2h</u> .	135
ANEXO III-2I-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2i</u> .	135
ANEXO III-2J-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ <u>2j</u> .	136
ANEXO III-3A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina <u>3a</u> .	136
ANEXO III-3B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina <u>3b</u> .	137
ANEXO III-3C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina <u>3c</u> .	137
ANEXO III-3D-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina <u>3d</u> .	138
ANEXO III-3E-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina <u>3e</u> .	138
ANEXO III-3F-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina <u>3f</u> .	139
ANEXO III-3G-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina <u>3g</u> .	139
ANEXO III-3H-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina <u>3h</u> .	140
ANEXO III-3J-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina <u>3j</u> .	140
ANEXO III-4A-2. Espectro de ^{13}C -RMN del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolínico <u>4a</u> .	141
ANEXO III-4B-2. Espectro de ^{13}C -RMN del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolínico <u>4b</u> .	141
ANEXO III-4C-2. Espectro de ^{13}C -RMN del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolínico <u>4c</u> .	142
ANEXO III-4D-2. Espectro de ^{13}C -RMN del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolínico <u>4d</u> .	142
ANEXO III-4E-2. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto tetrahydroquinolínico <u>4e</u> .	143
ANEXO III-5A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolina <u>5a</u> .	143
ANEXO III-5B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolina <u>5b</u> .	144
ANEXO III-5C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Isoindolo[2,1- <i>a</i>]quinolina <u>5c</u> .	144

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
ADN	Acido Desoxirribonucleico
ARN	Acido Ribonucleico
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CG	Cromatografía de Gases
CG-EM	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas
HH-COSY	Correlated Spectroscopy H-H
¹³ C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
<i>d</i>	Doblete
<i>Da</i>	Dalton
<i>DA</i>	<i>Diels-Alder</i>
<i>dd</i>	Doble Doblete
<i>ddd</i>	Doble Doblete de Dobletas
DDQ	2,3-Dicloro5,6-Diciano-1,4-Quinona
DRX	Difracción de Rayos X
<i>dt</i>	Doble Triplete
E. T.	Estado de Transición
EM	Espectrometría de Masas
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HOMO	Highets Occupied Molecular Orbital
¹ H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Protones
Hz	Hertz
IR	Espectroscopia Infrarroja
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LQOBio	Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<i>m</i>	Multiplete
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
Me	Metilo
min.	Minutos
mL	Mililitros
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
°C	Grados Celsius
OMe	Metoxi
ppm	Partes por millón
<i>q</i>	Cuarteta
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
<i>s</i>	Singulete
<i>td</i>	Triplete de dobletes
THQ	Tetrahydroquinolina
TMS	Tetrametil silano
<i>t_R</i>	Tiempo de Retención
UIS	Universidad Industrial de Santander
UV	Ultravioleta
Vib. F. A.	Vibración de Flexión Ancha
Vib. T.	Vibración de Tensión
Δ	Calentamiento
δ	Desplazamiento químico

RESUMEN

Título: ALGUNOS ASPECTOS DEL COMPORTAMIENTO QUÍMICO DE LAS 2- α -FURIL (α -TIENIL)-4-[2-OXOPIRROLIDIN-1-IL]-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS SUSTITUIDAS*

Autor: MORA CRUZ, Uriel**

Palabras Claves: *Aza-Diels-Alder*, Isoindolo[2,1-*a*]quinolinas, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, 2-(α -Furil)quinolinas, Ciclación Intramolecular.

Contenido:

Las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (1,2,3,4-THQ) son interesantes blancos de estudios, debido a su amplia gama de aplicaciones. Es así que el desarrollo de nuevas y efectivas metodologías sintéticas es una tarea constante para el químico orgánico, pero quizás una de las metodologías que es más ampliamente usada para la generación de este tipo de estructuras, es la reacción de *imino-Diels-Alder*.

A partir de las 1,2,3,4-THQ se pueden obtener las quinolinas mediante oxidación, utilizando azufre elemental (S₈) como agente oxidante. Estos compuestos también son de gran importancia tanto industrial como farmacológica. De otro lado, la gran reactividad del anillo del furano y en especial frente a dienófilos hace que sea usado como bloque de construcción para acceder a policíclos cuando se usa en la reacción de *Diels-Alder* intramolecular, con la cual se obtuvo las isoindolo[2,1-*a*]quinolinas.

Ya que la síntesis de las quinolinas α -furil y α -tienil sustituidas demostró ser muy efectiva y debido a los resultados de estudios preliminares de citotoxicidad y contra el *Trypanosoma cruzi*, parásito causante de la enfermedad de *Chagas*, se resalta el hecho que algunas pueden convertirse en las cabezas de serie para el estudio del tratamiento contra dicha enfermedad.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Maestría en Química. VLADIMIR V. KOUZNETSOV, *PhD., DSc.*

ABSTRACT

Title: SOME ASPECTS OF THE CHEMICAL BEHAVIOR OF 2- α -FURYL (α -THIENYL)-4-[2-OXOPIRROLIDYN-1-YL]-1,2,3,4-TETRAHYDRO QUINOLINES SUBSTITUTED*

Author: MORA CRUZ, Uriel**

Keywords: Aza-Diels-Alder, Isoindolo[2,1-a]quinolines, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines, 2-(α -Furyl)quinolines, Intramolecular Cyclation.

Content:

The 1,2,3,4-tetrahydroquinolines (1,2,3,4-THQ) are interesting targets of studies, due to their wide range of applications. The development of new and effective synthetic methodologies is a constant task for organic chemist, but maybe, the more broadly used methodology in the generation of this type of structures, is the *imino-Diels-Alder* reaction.

The quinolines can be obtained from 1,2,3,4-THQ by oxidation using elementary sulfur (S₈) as oxidizer agent. These compounds are not only great importance in industrial but also pharmacological field. In the other hand, the great reactivity of the furan ring with dienophiles, makes it an important construction block in the obtaining of polycycles, when this ring is used in the intramolecular *Diels-Alder* reaction. The isoindolo[2,1-a]quinolines, were obtained using this methodology.

The synthesis of the α -furyl and α -thienyl substituted quinolines demonstrated to be very effective. According to the results of preliminary studies of cytotoxicity and against the *Trypanosoma cruzi*, causing parasite of the illness of *Chagas*. The fact that some of this compounds can be used in the study of the treatment against this illness is very remarkable.

* Work Degree

** Faculty of Sciences, School of Chemistry. Master in Chemistry. VLADIMIR V. KOUZNETSOV, *PhD., DSc.*

INTRODUCCIÓN

Debido a la importancia farmacológica e industrial mostrada por los derivados heterocíclicos nitrogenados y en especial los 1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos, muchos métodos efectivos para su obtención han sido desarrollados. Sin embargo, hoy en día, existe una necesidad urgente en la generación rápida y económica de pequeñas librerías de moléculas heterocíclicas con bajo peso molecular (< 500 Da) que tienen como objetivo proporcionar la información bioquímica sobre estas moléculas y crear las cabezas de serie, las cuales podrían convertirse en los futuros fármacos.

Es así que una de las tareas más importantes de la química orgánica, consiste en mejorar y/o desarrollar nuevos métodos para la obtención de moléculas heterocíclicas polifuncionalizadas con marcada actividad fisiológica. En consecuencia, el estudio de las quinolinas y los derivados del furano continua siendo uno de los capitulos más fascinantes de la química orgánica, pues, este grupo de moléculas son promisorias en la búsqueda y desarrollo de los nuevos fármacos.

De otro lado, uno de los más ricos legados de la química orgánica son los compuestos conocidos como las bases de *Schiff*. Descritas por primera vez ya hace más de un siglo por *Hugo Schiff* (1834-1915) y que con el tiempo se convirtieron en materiales de partida indispensables, económicos y versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados, al igual que la reacción de cicloadición [4+2] aza *Diels-Alder* de demanda inversa de electrones, que es una modificación de la reacción de *Diels-Alder* (DA) y por la cual los químicos alemanes: *Otto P. H. Diels* (1876-1954) y *Kurt Alder* (1902-1958) recibieron en 1950 el premio Nobel de química.

Por lo tanto, la búsqueda e implementación de rutas sintéticas encaminadas a la obtención de heterociclos de gran importancia biológica como las quinolinas y sus formas reducidas son siempre de actualidad, debido a que se encuentran haciendo parte del esqueleto estructural de una gran variedad de compuestos orgánicos - tanto naturales como sintéticos- que exhiben propiedades interesantes y con una gama de aplicaciones.

En consecuencia, y teniendo en cuenta que en la literatura hay poca información acerca de derivados tanto quinolínicos como tetrahidroquinolínicos que presenten el anillo de furano como sustituyente y en especial en la posición C-2, se planea

desarrollar su síntesis efectiva y económica e investigar algunas de sus propiedades tanto químicas como biológicas. Para ello, se pretende hacer uso de las bondades sintéticas tanto de las iminas (bases de *Schiff*), como de la cicloadición [4+2] aza *Diels-Alder* y además, se planea aprovechar el comportamiento diénico del anillo de furano para realizar una reacción de ciclación intramolecular [4+2].

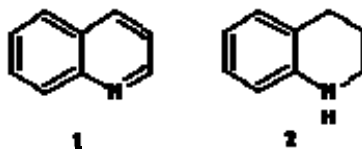
Con lo anterior, también se pretende enriquecer una nueva línea de investigación en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) de la Universidad Industrial de Santander (UIS), encaminada a obtener nuevos heterociclos de bajo peso molecular con potencial biológico interesante.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1 Importancia de las quinolinas y sus análogos reducidos

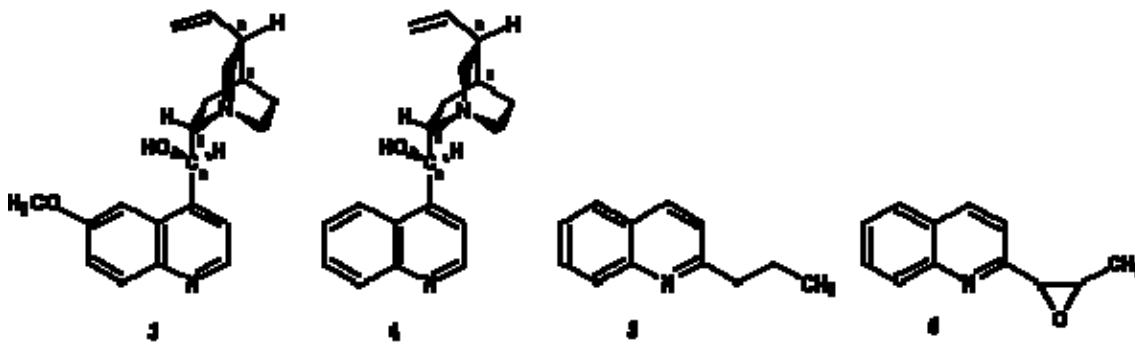
Nos rodea una amplia gama de compuestos orgánicos bioactivos, tanto de origen natural como sintético, pero quizás los que acaparan gran atención son los sistemas policíclicos nitrogenados de los cuales el objeto de nuestro estudio se centrará en los derivados de la Quinolina **1** y su análogo reducido, la 1,2,3,4-Tetrahydroquinolina (THQ) **2** (Fig. 1) por su gran espectro de aplicación práctica.

Figura 1. La Quinolina y su análogo reducido.



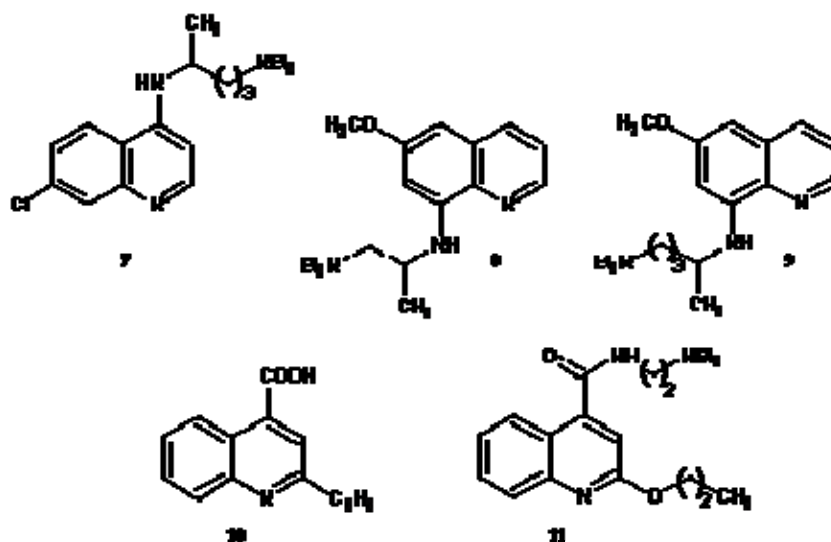
La importancia de estos sistemas radica en las interesantes propiedades que exhiben, pues sus estructuras base se encuentran presentes en innumerables sustancias heterocíclicas de origen natural que muestran un amplio rango de actividad biológica; además, se encuentran como componentes en medicamentos, pesticidas, preservativos químicos e intermedios en procesos sintéticos, entre otros, lo que ha impulsado el desarrollo de cada vez más métodos novedosos de síntesis, así como la obtención de análogos de productos naturales en *pro* de su potencialización y especificación.

Figura 2. Derivados quinolínicos de origen natural con importancia farmacológica.



Es así que en la naturaleza encontramos alcaloides quinolínicos entre otros, como la Quinina **3**, Cinconidina **4** (Fig. 2) que fueron aisladas de la *Cinchona officinalis* en 1920. Estos dos alcaloides, pero en especial la Quinina, adquirieron una inmensa importancia en la lucha contra los plasmodios de la malaria (*Plasmodium falciparum*)¹ y también, como estructura modelo en la síntesis de análogos de la Quinina, para la posterior búsqueda de nuevos fármacos; así mismo estudios realizados por el grupo *Fournet* revelaron que los alcaloides aislados de la corteza del árbol boliviano *Galipea longiflora*, perteneciente a la familia *Rutaceae* eran quinolinas 2-mono o 2,4 disustituidas que mostraban actividad leishmanicida, de las cuales la 2-(*n*-propil)quinolina **5** y la Chimanina D **6** fueron las más activas (Fig. 2). Como resultado de lo anterior aparecieron en el mercado quinolinas más sencillas como la Cloroquina **7**, la Plasmoquina **8** y la Primaquina **9** (Fig. 3) efectivos contra la cepa más agresiva del plasmodio causante de la malaria. Otros ejemplos son el Atofan **10** usado para tratar la artritis y la Percaina **11** al cuál se le encontró aplicación como analgésico.²

Figura 3. Fármacos sintéticos derivados de la quinolina.



De igual forma, los derivados tetrahydroquinolínicos presentan un amplio rango de acción. Por ejemplo, otra molécula de origen natural, aislada de los cultivos de bacterias *Streptomyces nitrosporeus*,³ es la Virantamicina **12**, un derivado ácido con actividad contra el ARN y el ADN viral. Una estructura similar la poseen las

¹ HARBORNE, J. B. BAXTER, H. and MOSS, G. P.. *Dictionary of plant toxins*. Chil Chester : John Wiley and Sons, 1998. p. 315.

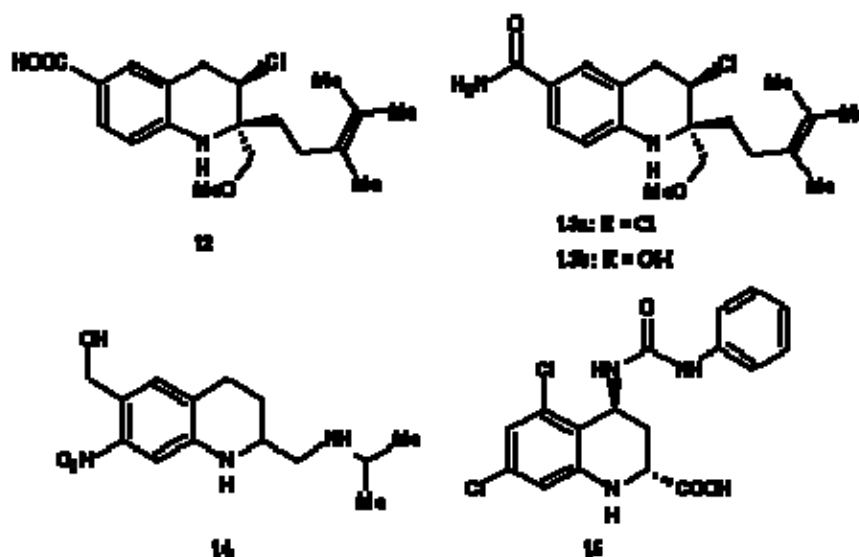
² KOUZNETSOV, V. y PALMA, A. "Las iminas, sustratos versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados". Ed. UIS, Bucaramanga (2000); p. 118-9.

³ OMURA, S. and NAKAGAWA, A. "Structure of Virantmycin, a novel antiviral antibiotic". *En: Tetrahedron Lett.* Vol. 22, No. 23 (1981); p. 2199-02.

Benzastatinas C **13a** y D **13b** (Fig. 4), las cuales también se aislaron de diferentes cepas bacterianas de *Streptomyces nitrosporeus* 303643.

Estos dos alcaloides mostraron una apreciable capacidad para actuar como “secuestradores” de radicales libres.⁴

Figura 4. Alcaloides tetrahydroquinolínicos de origen natural y sintético.



A su vez existe un diverso número de derivados que se emplean actualmente como fármacos. Entre estos podemos destacar la Oxamniquina **14**, un agente antiesquistosómico empleado en el tratamiento de la infección de *Schistosoma Mansoni* (infección de esquistosomiasis intestinal en países tropicales). Esta droga, al parecer, puede inhibir tanto la síntesis del ADN como la del ARN y, por lo tanto, la síntesis proteica en esquistosomas.^{5,6} El amino derivado **15**, conocido como L-689.560 (Fig. 4), es uno de los más potentes antagonistas del NMDA (N-metil-D-aspartato), hasta ahora conocidos.⁷

Del mismo modo, la modificación sintética ha llevado a la potencialización de la actividad presentada por algunas moléculas como en el caso de la Flumaquina **16**, que fue uno de los primeros agentes antibacterianos usados clínicamente y que

⁴ KIM, W.-G.; KIM, J.-P. and YOO, I.-D. “Benzastatins A, B, C and D: New free radical scavengers from *Streptomyces nitrosporeus* 30643. Part 2. Structure determination”. *En: J. Antibiot.* Vol. 49, No. 1 (1996); p. 26-30. Original no consultado. Resumen en: *Chem. Abstr.* Vol. 124, No. 15 (1996); 201256r.

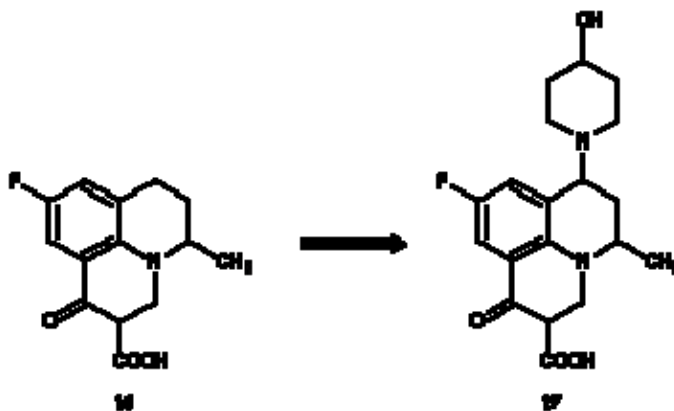
⁵ LEDNICER, D. and MITSCHER, L. A. *The Organic Chemistry of Drugs Synthesis*. New York: Wiley – interscience. Vol. 2 (1984); p. 372.

⁶ DELGADO, J. N. and REMERS, W. A.. *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. Tenth edition. New York : Lippincott-Raven (1998); p. 218.

⁷ GRIMWOOD, S.; LE BOURDELLES, B. and WHITING, P. J. “Recombinant human NMDA homomeric NR1 receptors expressed in mammalian cells from a high-affinity glycine antagonist binding site”. *En: J. Neurochem.* Vol. 64, No. 2 (1995); p. 525-30. Original no consultado. Resumen en: *Chem. Abstr.* Vol. 122 (1995); 96985m.

condujo a la obtención de una variedad de fluoroquinolonas tricíclicas con potencial antibiótico⁸ como la Nadifloxa 17 (Fig. 5).

Figura 5. Antibacteriales de uso clínico.



Aunque solo se muestran unos pocos ejemplos de este tipo de alcaloides tanto de origen natural como sintético, se puede apreciar la importancia de obtener nuevos derivados quinolínicos.

Además, es importante mencionar que los derivados del furano, aunque en su mayoría de origen sintético también presentan una amplia gama de propiedades y en especial los derivados del 5-nitro-2-furfuraldehído que han mostrado una alta actividad antiparasitaria como el Nifurtimox 18 (Fig. 6), que ha demostrado una alta efectividad contra la especie *Trypanosoma cruzi*, el parásito responsable de la tripanosomiasis suramericana, o “enfermedad de Chagas”.^{9,10} Otro derivado muy importante del furano es la Furosemida 19, conocida ampliamente por su acción diurética y, además, porque actúa como antihipertensivo; este fármaco también ha sido evaluado en pacientes con problemas cardíacos.^{11,12,13,14,15}

⁸ MIAO, H.; CECCHETTI, V.; TABARRINI, O. and FAVROLINI, A. “New 1,8-*peri*-annelate tricyclic quinoline antibacterials”. *En: J. Heterocyclic. Chem.* Vol. 37, No. 2 (2000); p. 297-301.

⁹ DELGADO, J. N. and REMERS, W. A.. *Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*. Tenth edition. New York: Lippincott-Raven (1998); p. 202-3, 211-4, 680.

¹⁰ GRINGAUZ, A. *Introduction to Medicinal Chemistry*. Wiley-VCH, New York. USA. (1997); p. 272-4, 294, 635-8

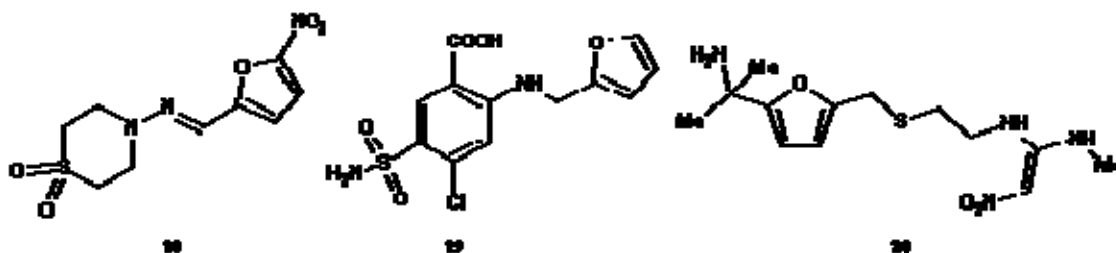
¹¹ AJIKOBI, D. O.; NOVAK, P.; SALEVSKY, F. C. and CUPPLES, W. “Pharmacological modulation of spontaneous renal blood flow dynamic”. *En: Can J. Physiol. Pharmacol.* Vol.74, No.8 (1996); p. 964. Original no consultado. Resumen en: *Chem. Abstr.* Vol 126, No. 5 (1997); p. 54652c.

¹² GENTILINI, P.; VILLA, G. La.; MARRA, F.; CARLONI, V.; MELANI, L.; FOSCHI, M.; COTROZZI, G.; QUARTINI, M. and CHIBBARO, G. “Pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemida and furosemide in patients with diuretic resistant ascites”. *En: J. Hepatol.* Vol. 25 (1996); p. 481-90. Original no consultado. Resumen en: *Chem. Abstr.* Vol. 126, No. 5 (1997); 54413a.

¹³ SIGNOR, A.; GUERRATO, A. and SIGNOR, G. “Preparation of furosemide”. *En: PCT int. Appl.* WO 96 12,714, 2 mayo 1996. Original no consultado. Resumen en: *Chem. Abstr.* Vol.125, No. 9 (1996); 114458k.

¹⁴ SOMA, L. and OBOH, C. “Review of furosemide in horse racing: its effects and regulation”. *En: J. Vet. Pharmacol. Ther.* Vol. 21, No. 3 (1998); p. 228-40. Original no consultado. Resumen en: *Chem. Abstr.* Vol.129, No. 16 (1998); 198948p.

Figura 6. Derivados del furfural usados como fármacos.



Pero quizás uno de los más conocidos derivados del furano y a partir del cual se han intensificado los estudios de sus derivados es el medicamento antihistamínico conocido como Ranitidina **20**, cuya búsqueda de nuevos análogos continua.

A demás de las actividades mencionadas, se conocen algunos derivados del furano con propiedades anticonceptivas y pesticidas; existen sustancias que también influyen favorablemente sobre el sistema cardiovascular.

Habiendo mostrado la importancia de obtener los sistemas heterocíclicos mencionados, se describe a continuación de manera general las bases sintéticas necesarias para la formulación de los objetivos en este trabajo, centrándose en la reacción de *Diels-Alder*, pues es de primordial importancia para el desarrollo de nuestro trabajo.

2.2. La reacción de *DIELS-ALDER*

La reacción de *Diels-Alder*¹⁶ (*DA*), es una de las herramientas sintéticas más usadas en química orgánica. En esta reacción se forman dos nuevos enlaces σ a partir de dos enlaces π de los materiales de partida, denominados dieno y dienófilo (Esq. 1).

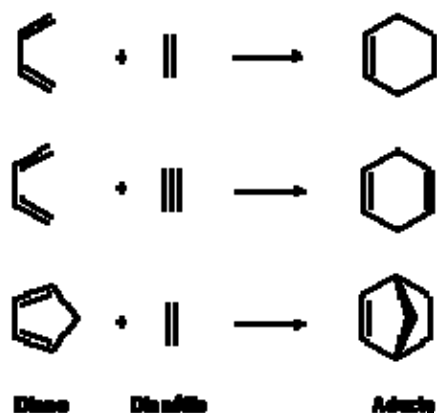
En general, la reacción transcurre fácilmente, simplemente mezclando los componentes a temperatura ambiente o con un calentamiento suave en un disolvente adecuado, aunque en algunos casos se necesitan condiciones más vigorosas cuando el dieno o el dienófilo no son muy reactivos. La reacción de *DA* es reversible, y muchos aductos se disocian a sus componentes originales a temperaturas bastante bajas, particularmente aquellos formados a partir de dienos cíclicos tales como ciclopentadieno, fulveno o furano. En estos casos calentar es desventajoso; se obtienen buenos resultados usando exceso de uno de los

¹⁵ YUE, Q.-Y.; BEERMANN, B.; LINDSTROM, B. and NYQUIST, O. "No difference in blood thiamine diphosphate levels between swedish caucasian patient with congestive heart failure treated with furosemide and patient without heart failure". *En: J. Intern. Med.* Vol 242 (1997); p. 491-5. Original no consultado resumen en: *Chem. Abstr.* Vol.128, No. 15 (1998); 176018n.

¹⁶ CARRUTHERS, W. Some modern methods of organic synthesis. Second edition. Cambridge University Press, London (1978); p. 161-230.

componentes o usando un disolvente en el cual el aducto se separe rápidamente. Muchas reacciones son aceleradas o catalizadas por ácidos de *Lewis*. La utilidad de la reacción de *DA* en síntesis surge de su versatilidad y de su notable estereoselectividad. Variando la naturaleza del dieno y del dienófilo, se pueden construir muchos tipos de estructuras. En la mayoría de los casos todos los átomos involucrados en la formación del nuevo anillo son átomos de carbono, pero en algunos casos átomos diferentes al carbono intervienen, dando lugar a compuestos heterocíclicos. Esto es muy frecuente encontrarlo; es más, a través de esta reacción se podrían concebir un gran número de productos estereoisoméricos de los cuales un isómero se forma exclusivamente o en cantidad preponderante.

Esquema 1. Tipos de cicloadición [4+2].



Muchos dienos pueden existir en conformación *s-cis* o *s-trans*, pero es únicamente la forma *s-cis* la que puede participar en el proceso de cicloadición. Si el dieno no tiene o no puede adoptar la conformación *s-cis*, no ocurre la reacción de *DA*.

La reacción de *DA* puede clasificarse en tres tipos de reacciones de cicloadición $\pi_{4s} + \pi_{2s}$: la normal $\text{HOMO}_{\text{dieno}}$ (*Highest Occupied Molecular Orbital*, orbital molecular superior ocupado) controlada; la neutra; y la de demanda inversa de electrones o $\text{LUMO}_{\text{dieno}}$ (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, orbital molecular inferior no ocupado) controlada.¹⁷

Típicamente, la reacción de *DA* normal es aquella en la que se emplea un dieno electrónicamente rico y un dienófilo electrónicamente deficiente. Este tipo de cicloadición ha servido para suplir muchas necesidades de los químicos orgánicos. Sin embargo, la reacción de *DA* de demanda inversa de electrones no era empleada de igual forma, debido fundamentalmente a la rata de aceleración y al bajo regio- y diastereocontrol disponibles, pero actualmente con el uso de sistemas

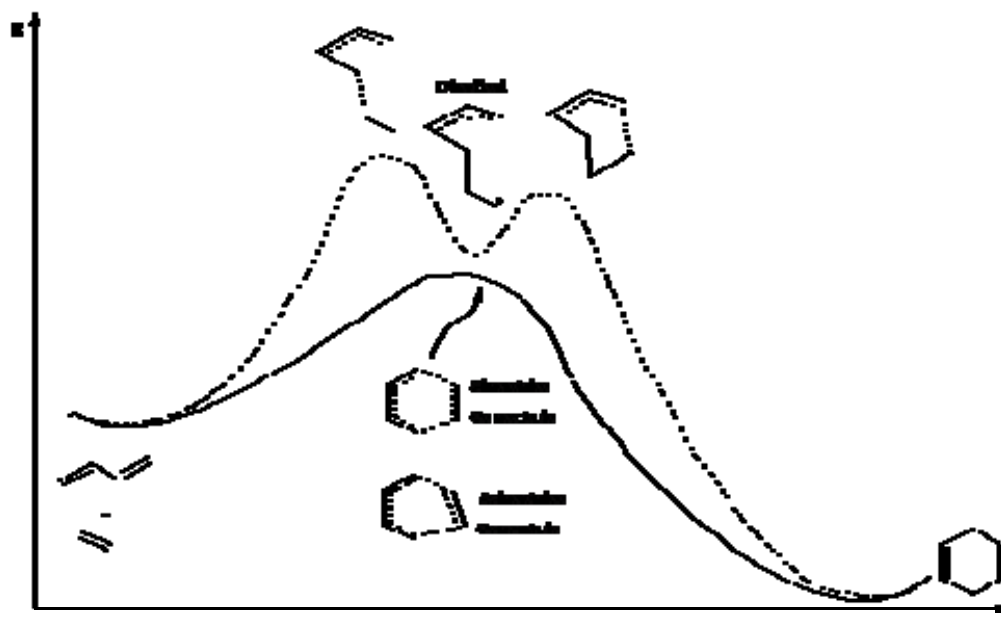
¹⁷ BOGER, D. L. "Heterocyclic and acyclic azadiene *Diels-Alder* reaction: Total synthesis of Nothapodytine B". *En: J. Heterocycl. Chem.* Vol. 35, No. 5 (1998); p. 1003.

heteroaromáticos, en los que se destaca un azadieno electrónicamente deficiente, se han superado las limitaciones que impedían el uso de esta cicloadición [4+2].

2.2.1. Mecanismo de la reacción de *DIELS-ALDER*

Como se mostrará más adelante, usando las reglas de *Woodward-Hoffman* y teniendo en cuenta el concepto de interacciones de orbitales secundarias se puede predecir fácilmente el cicloaducto más probable.¹⁸ Sin embargo, el mecanismo por el cual transcurre la reacción está sujeto a grandes debates.¹⁹ Como se muestra en la figura 7, se plantean dos mecanismos para la cicloadición entre el butadieno y el etileno, uno que involucra una estructura de transición "aromática" y otro en la cual la reacción transcurre por pasos.

Figura 7. Mecanismos postulados de la reacción de *Diels-Alder*, forma gráfica.



Por lo tanto, cuando la reacción sucede mediante un mecanismo concertado, la formación de los dos nuevos enlaces σ se traduce en la formación de un único estado de transición. A dicho estado de transición se puede acceder de dos formas:

¹⁸ GUERRA, R. A. y ROMAGOSA, J. T. "Las Reglas de *Woodward-Hoffmann*". Ed. Reverté, S.A. (1974), Barcelona. p. 87-97.

¹⁹ a) GOLDSTEIN, E.; BENO, B.; HOUK, K. N. "Density Functional Theory Prediction of the Relative Energies and Isotope Effects for the Concerted and Stepwise Mechanisms of the Diels-Alder Reaction of Butadiene and Ethylene". *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol. 118 (1996); p. 6036-43; b) STORER, J. W.; RAIMOUDI, L.; HOUK, K. N. "Theoretical Secondary Kinetic Isotope Effects and the Interpretation of Transition State Geometries. 2. The Diels-Alder Reaction Transition State Geometry". *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol. 116 (1994); p. 9675-83; c) LI, Y.; HOUK, K. N. "Diels-Alder dimerization of 1,3-butadiene: an ab initio CASSCF study of the concerted and stepwise mechanisms and butadiene-ethylene revisited". *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol. 115 (1993); p. 7478-85.

Mecanismo concertado sincrónico, en el cual la formación de los dos nuevos enlaces σ se forman al mismo tiempo y con igual intensidad; debido al acercamiento completamente paralelo de los reactantes.

Mecanismo concertado asincrónico, en el cual la formación de los dos nuevos enlaces σ se forman al mismo tiempo, pero con diferente intensidad; debido a un acercamiento ligeramente oblicuo de los reactantes.

El otro posible mecanismo es el llamado por pasos (Fig. 7, línea punteada) que involucra la formación de intermediarios dirradicalarios (o *zwitter-ion*) debido a que inicialmente se forma solo uno de los dos nuevos enlaces σ entre el dieno y el dienófilo, el otro enlace σ se forma subsecuentemente para dar el producto.

R.B. Woodward y colaboradores construyeron el modelo del mecanismo concertado asincrónico aceptado actualmente, basados en el estudio del rearrreglo *Cope*.²⁰ La estructura de transición de esta interconversión puede relacionarse con la reacción *DA*. Como la reacción *DA* puede formar cualquier producto del rearrreglo *Cope*, por lo tanto se asumió que la estructura de transición podría ser similar. Sin embargo, los opositores de esta propuesta que basándose en las velocidades relativas de varias reacciones *DA*,^{21,22} promovieron que el estado de transición es cíclico simétrico pseudoaromático. Incluso ahora que se ha establecido que las cicloadiciones *DA* proceden a través de un mecanismo concertado; influencias externas, tales como: activación por ácidos de *Lewis*, pueden cambiar el mecanismo a una reacción por pasos.²³ También se han reportado revisiones más completas sobre algunos aspectos mecanísticos de la reacción de *Diels-Alder*.²⁴

2.2.2. Estereoquímica de las reacciones de *DIELS-ALDER*

La gran utilidad sintética de la reacción de *DA* no depende únicamente del hecho que provee fácilmente acceso a una variedad de compuestos con anillos de seis eslabones, sino también por su notable estereoselectividad. Este factor, más que cualquier otro, ha contribuido a su aplicación exitosa en la síntesis de un buen número de productos naturales complejos. Sin embargo, debe resaltarse que su alta estereoselectividad se aplica únicamente a reacciones cinéticamente controladas y

²⁰ WOODWARD, R. B. and KATZ, T. J. "The mechanism of the Diels-Alder reaction". En: *Tetrahedron*. Vol. 5 (1959); p. 70-89.

²¹ DEWAR, M. J. S. "Mechanism of the Diels-Alder reaction". En: *Tetrahedron Lett*. Vol. 5 (1959); p. 16-8.

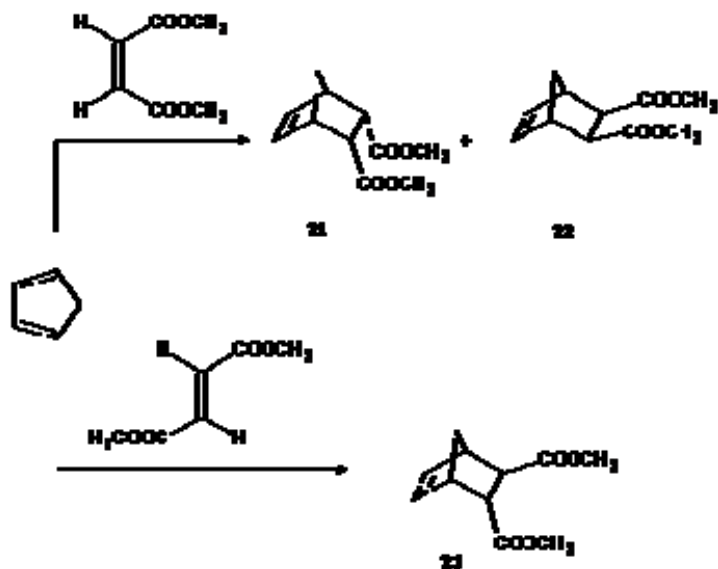
²² HOUK, K. N.; GONZALEZ, J.; Li, Y. "Pericyclic Reaction Transition States: Passions and Punctilios, 1935-1995". En: *Acc. Chem. Res.* Vol. 28 (1995); p. 81-90.

²³ TANAKA, J.; KANEMASA, S. "Ab initio study of Lewis acid catalyzed nitrone cycloaddition to electron deficient alkenes. Does a Lewis acid catalyst change the reaction mechanism?". En: *Tetrahedron* Vol. 57 (2001); p. 899-905.

²⁴ SAUER, J.; SUSTMANN, R. "Mechanistic Aspects of Diels-Alder Reactions: A Critical Survey". En: *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 19 (1980); p. 779-807.

puede perderse por epimerización del producto o de los materiales de partida, o por disociación del aducto permitida por el control termodinámico de la reacción. Por tales razones, se debe tener en cuenta lo siguiente:

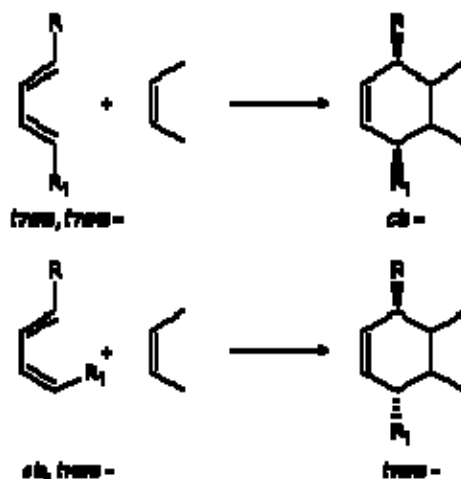
Esquema 2. Principio *cis* en las reacciones DA.



Principio *cis*. La estereoquímica del aducto obtenido en muchas reacciones de DA puede ser predicha con base en dos reglas empíricas formuladas por Alder y Stein en 1937. Según el “*principio cis*” que es bastante extenso, se puede generalizar de la siguiente manera: la estereoquímica relativa de los sustituyentes en el dieno y en el dienófilo es mantenida en el aducto. Por ejemplo, en la reacción del ciclopentadieno con el éster metílico del ácido maléico se forman los aductos *cis* 21 y 22; mientras que en la reacción con el dimetil fumarato la configuración *trans* de los grupos éster se mantiene en el aducto 23 (Esq. 2).

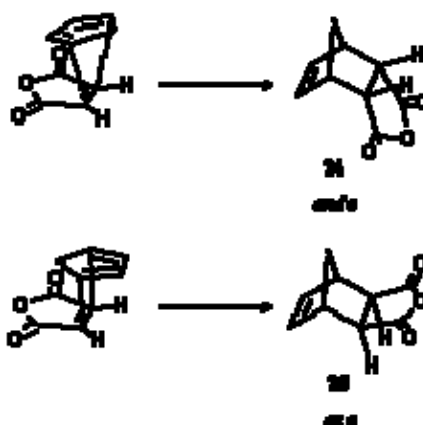
Similarmente con los componentes diénicos, la configuración relativa de los sustituyentes en las posiciones 1- y 4- se mantiene en el aducto; es decir, un dieno *trans*, *trans*-1,4-disustituido conllevará a un aducto en el cual los sustituyentes (R y R₁) serán *cis* con respecto al otro, y un dieno *cis*, *trans*-disustituido dará un aducto con sustituyentes *trans* (Esq. 3).

Esquema 3. Principio *cis* para el dieno.



Regla de adición *endo*. En la adición del anhídrido maléico al ciclopentadieno, se pueden concebir dos productos, el *exo* y el *endo*, dependiendo de la manera como el dieno y el dienófilo estén dispuestos en el estado de transición. De acuerdo con la regla de adición *endo*, en la reacción de adición ambos componentes están dispuestos en planos paralelos, y el estado de transición más estable surge a partir de la orientación en la cual haya *máxima acumulación de enlaces dobles*. No únicamente los enlaces dobles que intervienen en la adición, sino también los enlaces π de los grupos activantes del dienófilo. La regla parece ser útil únicamente en la adición de dienófilos cíclicos a dienos cíclicos, sin embargo, también sirve de guía en muchas otras reacciones.

Esquema 4. Aductos *endo* y *exo* de una cicloadición [4+2].

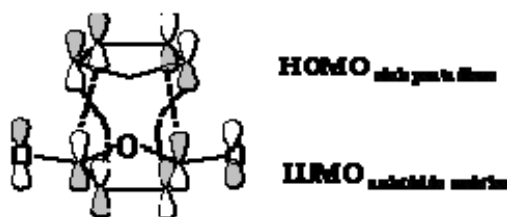


De esta manera, en la adición del anhídrido maléico al ciclopentadieno el producto *endo* **24**, formado a partir de la orientación con acumulación máxima de dobles

enlaces, es producido casi exclusivamente, mientras que el compuesto *exo* **25**, termodinámicamente más estable, se forma con rendimientos inferiores al 1,5% (Esq. 4).

La naturaleza del estado de transición fue postulada originalmente por *Alder* y *Stein* en su principio de "máxima acumulación de enlaces dobles"; que posteriormente fue relacionado por *Woodward* y *Hoffmann* (1969) con una estabilización del estado de transición *endo* por interacción orbital secundaria.

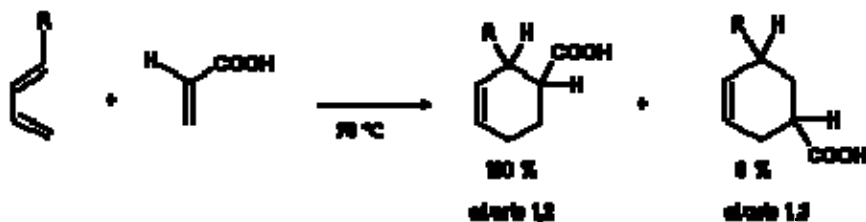
Figura 8. Interacción orbital secundaria del estado de transición *endo*.



Por tanto, en la reacción del ciclopentadieno con el anhídrido maléico, las interacciones orbitales secundarias, representadas por las líneas entrecortadas en la figura 8, reducen la energía del estado de transición *endo*, con respecto al estado de transición *exo* en el que estas interacciones están ausentes; de ahí que el aducto *endo* se obtiene solamente bajo condiciones cinéticamente controladas.

Orientación en la adición de componentes asimétricos. La adición de un dieno asimétrico a un dienófilo asimétrico podría ocurrir por dos rutas para dar dos productos isómeros. Esto se ha encontrado en la práctica, sin embargo, la formación de uno de los isómeros se ve favorecida fuertemente. Por ejemplo, en la adición de derivados del ácido acrílico a butadienos 1-sustituídos (Esq. 5), el aducto 1,2 es favorecido, independientemente de la naturaleza electrónica del sustituyente. Las fuerzas de orientación son relativamente débiles y con gran impedimento estérico en el caso de la formación del aducto 1,3 acercándose al valor estático.

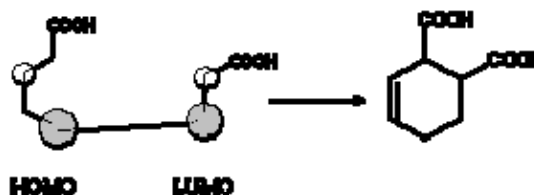
Esquema 5. Orientación en la adición de componentes asimétricos.



La fuerte orientación 1,2 observada con el ácido acrílico y el ácido 1-butadienocarboxílico se pierde cuando se usan aniones, presumiblemente a causa de la repulsión coulombica de la carga de los dos grupos. Esto hizo creer que un aumento en la temperatura llevaría a un incremento proporcional en la formación del aducto 1,3, pero estudios de cromatografía de gases y líquida mostraron que esta suposición no era correcta.

La razón de los efectos en la orientación se ha relacionado con la teoría del orbital de frontera. En una reacción *DA* normal, la principal interacción en el estado de transición es entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo (Esq. 6), y la orientación del producto obtenido a partir de un dieno asimétrico y un dienófilo asimétrico está gobernada principalmente por los coeficientes de orbitales atómicos y el término concerniente a sistemas conjugados.

Esquema 6. Interacción entre orbitales de frontera en las cicloadiciones asimétricas.



Los átomos con coeficientes terminales grandes sobre cada enlace adicionado preferencialmente en el estado de transición, conllevan a un mejor solapamiento orbital. Como resultado, en muchos casos se obtiene principalmente el aducto 1,2 con butadienos 1-sustituidos y el aducto 1,3 con butadienos 2-sustituidos.

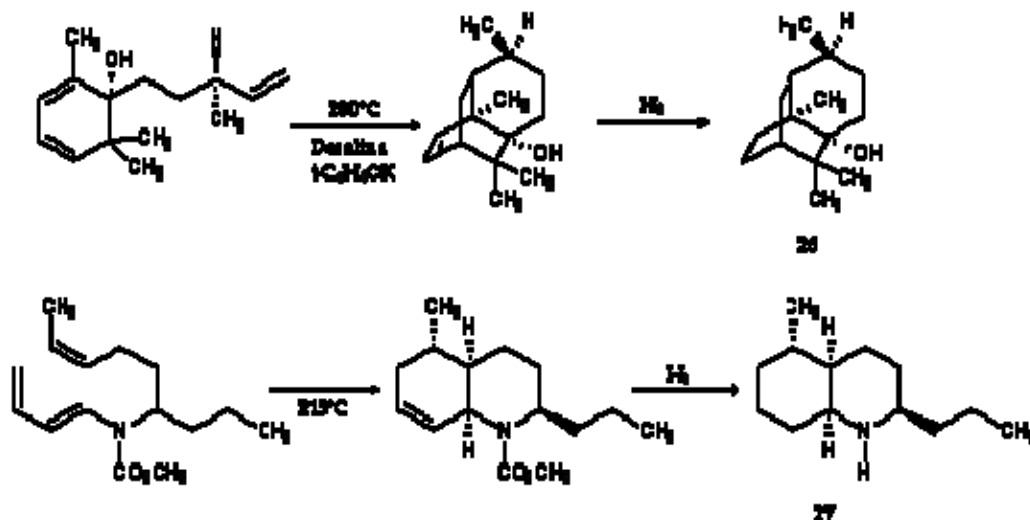
2.2.3. Reacción de *DIELS-ALDER* INTRAMOLECULAR

Las reacciones de *DA* intramoleculares son muy usadas en síntesis orgánica cuando en una misma molécula se encuentran presentes grupos o sustituyentes que actúan como dienos y dienófilos. Además, es un procedimiento muy conveniente porque ofrece una ruta altamente estereoselectiva para acceder a sistemas cíclicos complejos. También favorece el factor de la entropía en las reacciones intramoleculares que frecuentemente proceden con altos rendimientos en condiciones más suaves que en las reacciones intermoleculares.

Por ejemplo, el alcohol *Patchouli* **26** (Esq. 7) que es un material de gran importancia en la industria de la perfumería, fue sintetizado de una manera pura, mediante una ruta estereoselectiva que involucra una reacción de *DA* intramolecular catalizada

por una base,²⁵ también por esta ruta fue sintetizada la neurotoxina Pumiliotoxina C 27 realizada por primera vez ²⁶ en 1975, usando como material de partida un trieno.

Esquema 7. Ejemplos de la reacción DA intramolecular.



Con dienos y dienófilos asimétricos la reacción puede dar una mezcla de dos isómeros estructurales, formados por la adición del dienófilo al dieno de forma alternativa. Sin embargo, generalmente, un modo de adición es altamente favorecido por factores geométricos y la reacción da exclusivamente o de forma predominante uno de los regoisómeros.

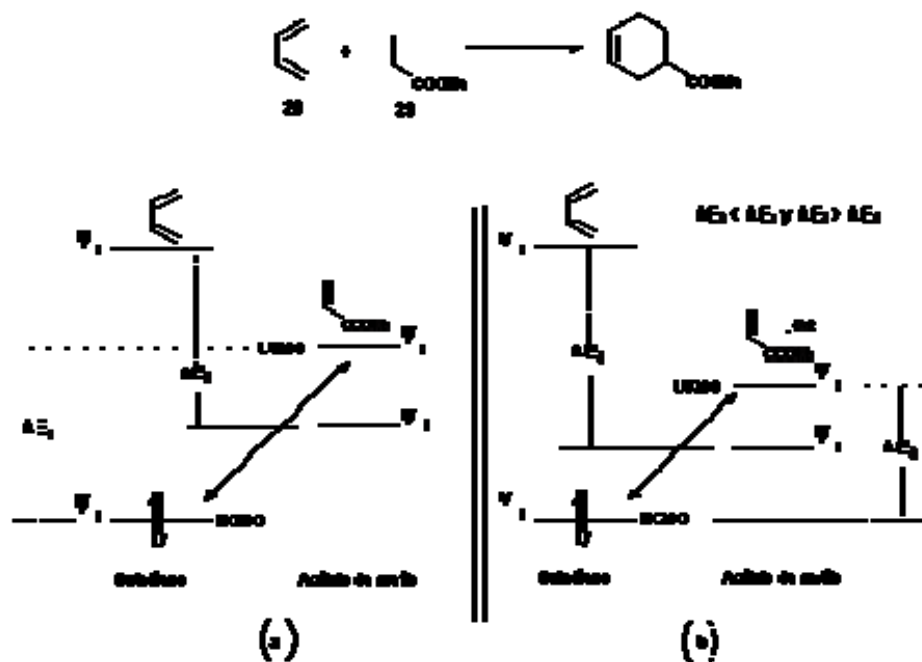
2.2.4. Reacción de *DIELS-ALDER* catalizada por ácidos de *LEWIS*

Las reacciones de *DA* catalizadas por ácidos se conocen desde hace algún tiempo, pero el efecto de esta catálisis sobre la velocidad de la reacción es generalmente pequeño. Sin embargo, se ha encontrado que algunas reacciones *DA* se aceleran notablemente usando ácidos de *Lewis* como AlCl_3 , SnCl_2 , BF_3 , entre otros. También se ha observado que en estas reacciones hay una tendencia a incrementar la estereoselectividad. Este efecto se adjudica al complejo formado entre el ácido de *Lewis* y los grupos polares del dienófilo que conlleva cambios en las energías y los coeficientes de orbitales en los orbitales de frontera del dienófilo.

²⁵ NÄF, F.; OHLOFF, G.; DECORZANT, R.; THOMMEN, W. and SUNDT, E. "Synthesis of potential ambrá odorants: 5,5,9-trimethydecyl derivatives". *En: Helv. Chim. Acta.* Vol. 57 (1974); p.1868. Citado en: Some modern methods of organic synthesis. Op. Cit. p. 193

²⁶ OPPOLZER, W. ; FROSTL, W. and WEBER, H. P. *En: Helv. Chim. Act.* , Vol. 58 (1975); 593. Citado por: KOUZNETSOV, V. Defensa Química en la Naturaleza. Ediciones UIS. Bucaramanga, 1998. p. 131-32.

Figura 9. Efecto del ácido de *Lewis* sobre la orientación de los orbitales de frontera del butadieno y el acrilato de metilo. Diagrama de orbital de a) Reacción sin catalizador y, b) Reacción con catalizador.



En una reacción normal de *DA*, que involucra un dienófilo electro-deficiente (“pobres”) y un dieno electro-excedente (“ricos”), la interacción principal es entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo; y la pequeña diferencia de energía entre estos orbitales así como, un buen solapamiento hacen que la reacción ocurra más fácilmente. La diferencia de energía entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo se reduce, mientras que la diferencia de energía entre el HOMO del dienófilo y el LUMO del dieno se incrementa, al mismo tiempo; el anterior efecto es predominante y resulta en la estabilización del complejo de reacción y en la rapidez de la reacción. Este efecto es ilustrado en la figura 9, en la reacción entre el butadieno **28** y el acrilato de metilo **29**.

Teniendo en cuenta lo anterior, la disminución de energía del HOMO del dieno por conjugación con un sustituyente electro-atrayente da como resultado una reacción lenta. En las reacciones *DA* con demanda electrónica inversa, la interacción del LUMO del dieno y el HOMO del dienófilo es el factor controlador, y la reacción se facilita por los electrones libres en el dienófilo que incrementan la energía de los orbitales de frontera.

El incremento en la estereoselectividad que muestran las reacciones *DA* catalizadas por ácidos de *Lewis* fue adjudicado inicialmente a los efectos estéricos del complejo formado por el dienófilo, pero parece que también puede considerarse por las

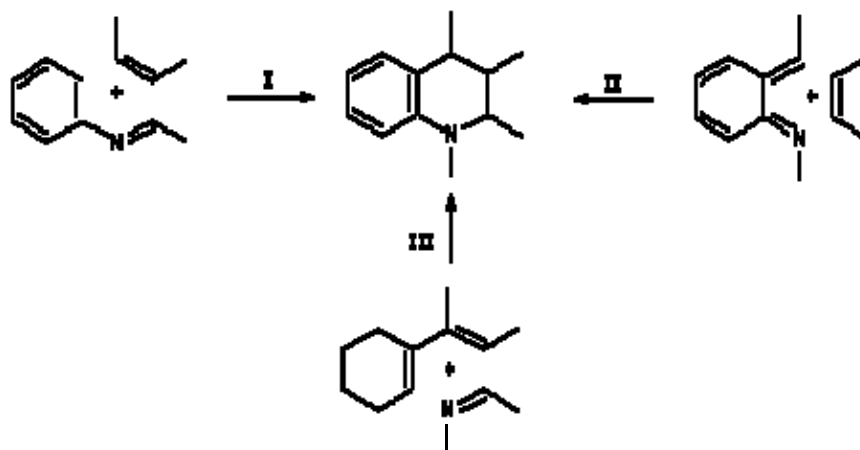
interacciones del orbital de frontera. La orientación de los componentes en el estado de transición de la reacción *DA* está gobernada por los coeficientes de orbital de los átomos comprometidos; el átomo con mayor coeficiente en el dienófilo interactúa preferencialmente con el de mayor coeficiente en el dieno, produciendo un mejor solapamiento de orbitales. La interacción entre orbitales secundarios también juega una parte importante en algunas reacciones catalizadas.

2.2.5. Reacción de aza *DIELS-ALDER*

Conocida también como reacción de *DA* de iminas.^{27,28,29,30} Dichas iminas pueden actuar de dos maneras: siendo dienios (azadienos) y dienófilos (análogos nitrogenados de las olefinas). Esta reacción es una de las herramientas sintéticas más usadas para la preparación de heterociclos nitrogenados de seis miembros. Aunque frecuentemente los ácidos de *Lewis* promueven esta reacción, se requieren cantidades estequiométricas mayores de ácidos de *Lewis* debido a la fuerte coordinación de los ácidos con los átomos de nitrógeno.

Un problema sintético en la reacción aza *Diels-Alder* es la estabilidad de las iminas bajo la influencia de los ácidos de *Lewis*. Es deseable que las iminas activadas por ácidos de *Lewis* sean inmediatamente atrapadas por dienios o dienófilos.

Esquema 8. Métodos de obtención de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, usando la reacción aza *Diels - Alder*.



²⁷ KOBAYASHI, S. "Scandium triflate in organic synthesis". *En: Eur. J. Org. Chem.* (1999); p. 19-21.

²⁸ MAYR, H.; OFIAL, A. R.; SAUER, J. and SCHMIED, B. "[2⁺+4] Cycloadditions of iminium ions-Concerted or stepwise mechanism of Aza Diels-Alder reactions?". *En: Eur. J. Org. Chem.* (2000); p. 2013-20.

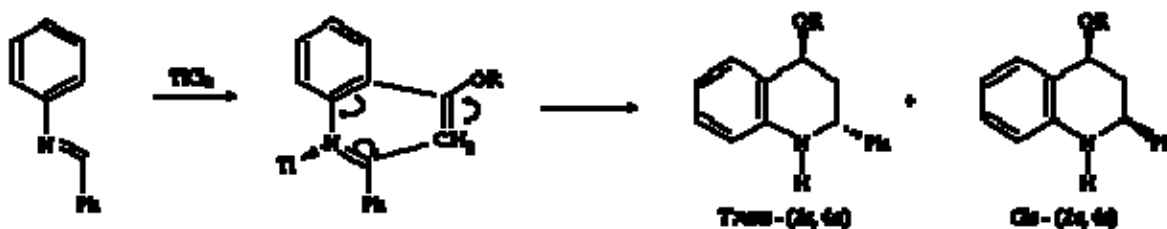
²⁹ CROUSSE, B.; BÉGUÉ, J.-P. and BONNET-DELPON, D. "Synthesis of tetrahydroquinoline derivatives from α -CF₃-N-aryaldimine and vinyl ethers". *En: Tetrahedron Lett.* Vol. 39 (1998); p. 5765-68.

³⁰ WALDMANN, H. *Organic synthesis highlights II*. Ed. by Herbert Waldmann, New York. (1995); p. 37-47.

Con este tipo de cicloadiciones [4+2] se han obtenido múltiples derivados de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina ³¹ (Esq. 8). Esta reacción se puede realizar de diferentes maneras, dependiendo de la estructura de los sustratos de partida (*rutas I-III*). Las bases de *Schiff* son los sustratos que con mayor frecuencia se usan en estas reacciones, debido a que pueden participar como dienos (*rutas I y II*) y como dienófilos (*ruta III*).

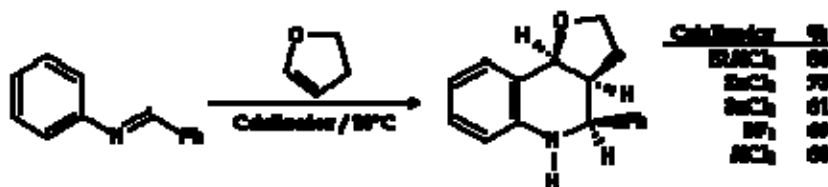
De la tres rutas ilustradas, quizás la de mayor uso es la *ruta I*, que fue descrita por primera vez por *Povarov* en 1963, resaltando el papel que juegan las N-ariliminas como componentes "2-azadiénicos", ya que en estos compuestos el enlace C=C conjugado lo aporta el anillo de benceno. La activación 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 (Esq. 9). ³²

Esquema 9. Mecanismo propuesto para la reacción de aza *Diels-Alder*.



Como se muestra en el esquema anterior, en este tipo de reacciones es posible la formación de dos estereoisómeros.

Esquema 10. Formación estereoespecífica del cicloaducto *endo*.



Sin embargo, y teniendo en cuenta las reglas de cicloadición mencionadas anteriormente, *Kametani* ³³ demostró que bajo la influencia de algunos ácidos de

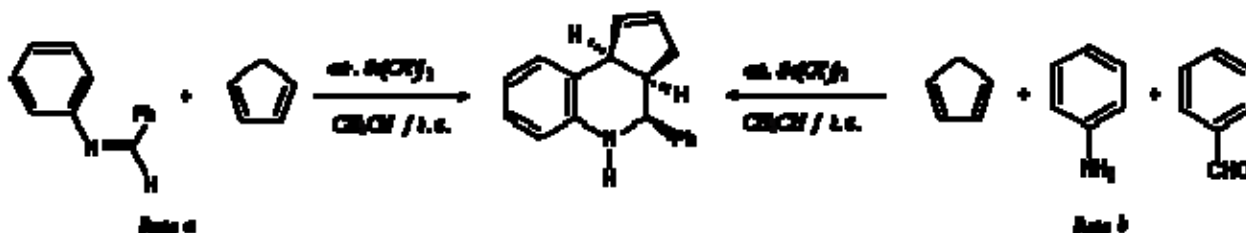
³¹ KOUZNETSOV, V. y PALMA, R.A. Las iminas, sustratos versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados. Ed. UIS, Bucaramanga (2000); p. 126-36.

³² SUNDARARAJAN, G.; PRABAGARAN, N. and VARGHESE, B. "First asymmetric synthesis of quinoline derivatives by inverse electron demand (IED) *Diels-Alder* reaction using chiral Ti(IV) complex". *En: Org. Lett.* Vol. 3, No. 13 (2001); p. 1973-6.

³³ KAMETANI, T.; TAKEDA, H.; SUZUKI, Y. and HONDA, T. *En: Synth. Commun.*, Vol. 15 (1985); p. 499. Citado por KOUZNETSOV, V. y PALMA R., A. Las Iminas, sustratos versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados. Ediciones-UIS. Bucaramanga, 2000. p. 128.

Lewis y dependiendo de la polaridad del solvente, esta adición puede ser estereoespecífica o favorecer la formación en un mayor grado del cicloaducto *endo* (Esq. 10).

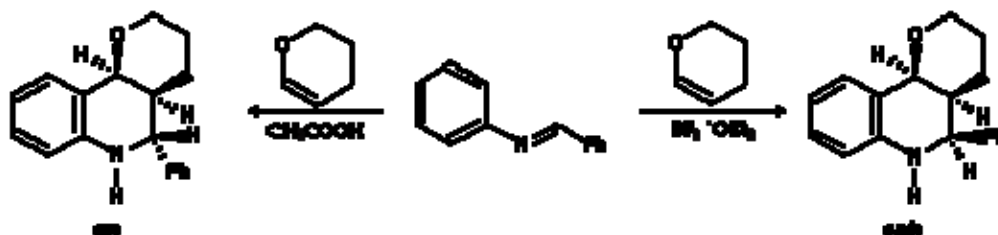
Esquema 11. Desarrollo alternativo para la obtención de derivados tetrahydroquinolínicos.



Un complemento en el estudio de este tipo de cicloadiciones, así como el papel de los catalizadores en la formación estereoespecífica de uno de los aductos, se viene desarrollando con la generación *in situ* de las respectivas iminas^{34,35} (Esq. 11, *ruta b*), que reaccionan inmediatamente con el dieno, obteniéndose resultados similares a los de la *ruta a*, aunque con rendimientos ligeramente más bajos.

Sin embargo, si se quiere obtener el cicloaducto *exo*, se debe utilizar catalizadores específicos; se demostró que el ácido acético favorece la formación de dicho cicloaducto³⁶ (Esq. 12).

Esquema 12. Formación de un cicloaducto específico, según el catalizador.



Aunque la síntesis de quinolinas puede llevarse a cabo por la oxidación de las 1,2,3,4-THQ, también se pueden obtener quinolinas directamente usando la cicloadición [4+2] tipo aza *Diels-Alder*. Además existen otros métodos para obtenerlas como las síntesis de *Skraup*, *Döbner-von Miller*, *Friedländer*, *Pfitzinger*, *Conrad-Limpach* y *Knorr*, *Combes* y el método de *Gagan-Lloyd*.³⁷

³⁴ KOBAYASHI, S. "Scandium triflate in organic synthesis". *En: Eur. J. Org. Chem.* (1999); p. 19-21.

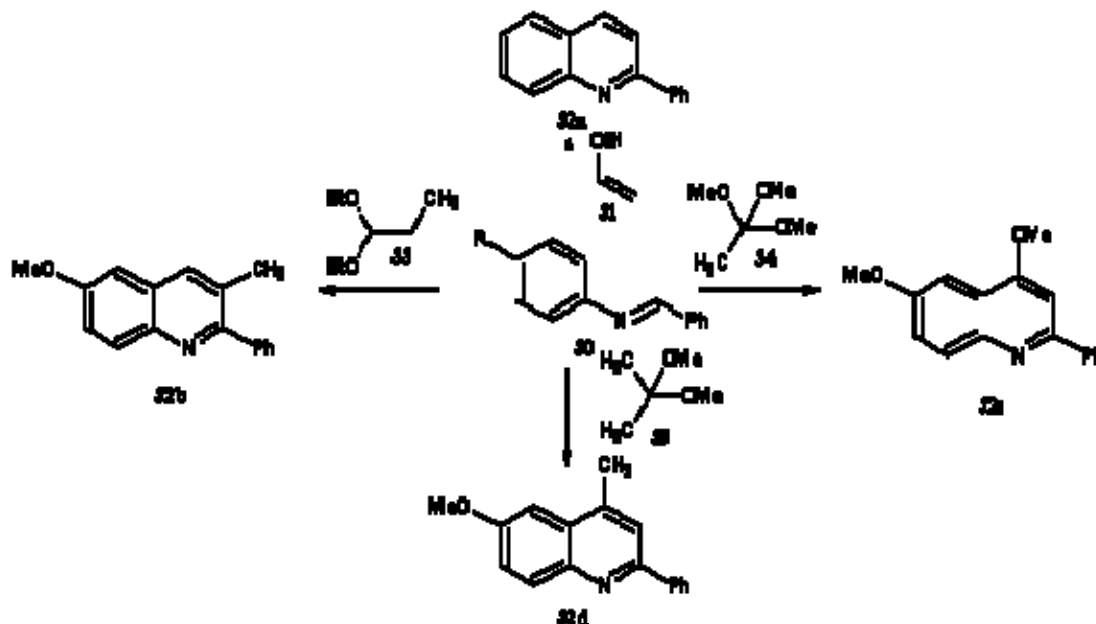
³⁵ NAGARAJAN, R. and PERUMAL, P. T. "Imino *Diels-Alder* reactions catalyzed by oxalic acid dihydrate. Synthesis of tetrahydroquinoline derivatives". *En: Synth. Commun.* Vol 31, No. 11 (2001); p.1733-6.

³⁶ GILCHRIST, T. L. and STANNARD, A.-M. "Cycloaddition reactions of 3,4-dihydro-2H-pyran with benzylideneanilines". *En: Tetrahedron Lett.* Vol. 29 (1988); p. 3585-85.

³⁷ CAMPBELL, N. "Bicyclic compounds containing a pyridine ring: Quinoline and its derivatives". 2ed. *En: COFFEY, D., editor. "Six-membered heterocyclic compounds with a single nitrogen atom in the ring: Pyridine, polymethylene pyridines, quinoline,*

Como nuestro interés se centra en la cicloadición [4+2] se describe a continuación unos métodos directos para obtener el esqueleto quinolínico usando bases de *Schiff* como dienos. En 1966, *Povarov* ³⁸ reportó la síntesis de la 2-fenilquinolina **32a** mediante la reacción entre la base de *Schiff* **30** y el éter insaturado **31** en presencia de eterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) y posteriormente en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (Esq. 13).

Esquema 13. Formación de quinolinas mediante una cicloadición [4+2].



Los estudios realizados por *Kametani* tendientes a optimizar la síntesis de derivados quinolínicos por medio de la cicloadición [4+2], especialmente aquellos relacionados con el control de la reacción según la localización y el número de grupos sustituyentes sobre el anillo de la anilina, hicieron de esta reacción una síntesis corta y de fácil uso. *Kametani* también estableció que en esta reacción se prefieren los acetales a los vinil éteres, debido a su estabilidad. Los acetales que más se usan son el 1,1-dietoxipropeno **33**, el trimetilortoacetato **34** y el 2,2-dimetoxipropeno **35**; con este último se logra obtener hasta un 25% de la quinolina correspondiente (Esq. 13).

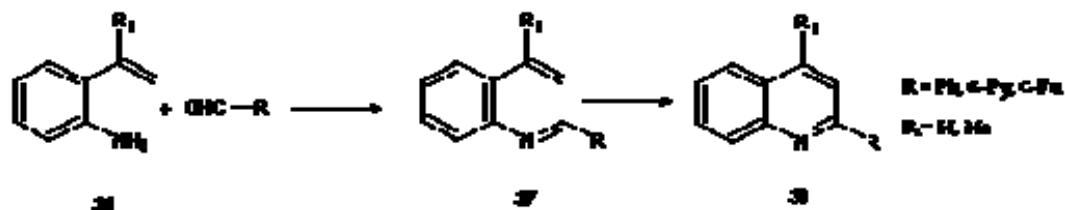
De otro lado, las quinolinas también se pueden sintetizar mediante la reacción de cicloadición intramolecular [4+2] cuando se usa el azahexatrieno **37**, el cual se

isoquinoline and their derivatives" (part F). Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing (1976); p. 231-256. (*Rodd's chemistry of carbon compounds: A modern comprehensive treatise*, Vol. 4. Heterocyclic compounds)

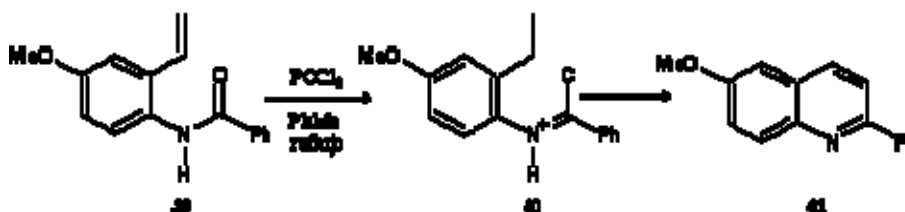
³⁸ GRIGOS, V.I.; POVAROV, L. S. and MIKHAILOV, B. M. *En: Chem. Abstr.* Vol. 64 (1966); p. 9680. Citado por: KAMETANI, T. and KASAI, H. "Recent advances on the synthesis of quinoline skeleton by [4+2] cycloaddition reaction and its application to the natural products synthesis". *En: UR RAHMAN, Atta. Studies in Natural Products Chemistry: Stereoselective synthesis (part B)*. New York: Elsevier, Vol. 3 (1989); p. 385-398.

genera por condensación de la 2-vinilanilina **36** con un aldehído aromático ³⁹ (Esq. 14).

Esquema 14. Obtención de quinolinas mediante ciclación intramolecular [4+2].

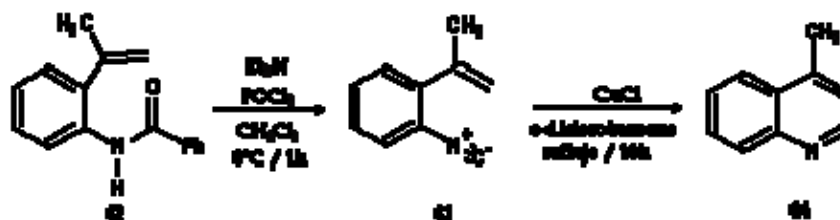


Esquema 15. Obtención de 2-fenilquinolinas mediante ciclación térmica de un azahexatrieno.



Reacciones similares, como la ciclación térmica del 2-azahexatrieno **40**, generado a partir de 2-alquenil-N-acilanilinas y cloruro de fosforilo, conllevan a la quinolina **41** cuando se usa la 4-metoxi-2-vinil-N-benzoilaniлина **39** (Esq. 15).

Esquema 16. Formación de 4-metilquinolina usando un isocianato como intermedio.



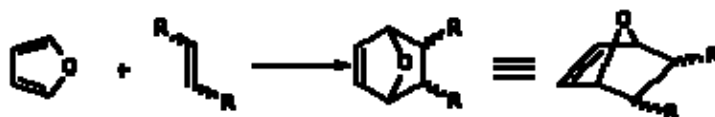
En condiciones más suaves, la cicloaddición del 2-isopropenilfenilisocianuro **43** (sintetizado a partir de la 2-isopropenilformanilida **42**) promovida por el cloruro de cobre (I) produce la lepidina **44** (Esq. 16).

³⁹ KAMETANI, T. et al. "Application of the Lewis acid catalyzed [4+2] cycloaddition reaction to synthesis of natural quinoline alkaloids". *En: Heterocycles*. Vol. 24, No. 12 (1986); p. 3385-3395.

2.3. El anillo de Furano

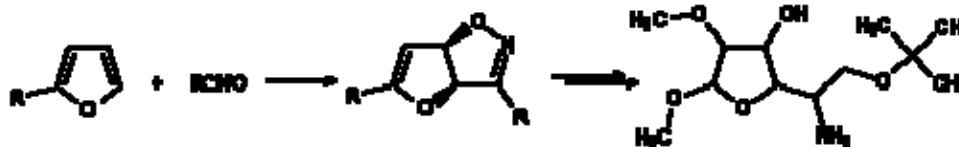
Las posibilidades que el anillo de furano ofrece como intermedio en síntesis orgánica vienen siendo explotadas desde hace mucho tiempo y, especialmente, en la preparación de productos naturales.⁴⁰ Su condición de dieno fácilmente asequible lo ha convertido en un compuesto extensamente utilizado en las reacciones de DA ^{41,42} (Esq. 17). Este tipo de reacciones se conoce como cicloadiciones $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ donde la letra s indica el tipo de simetría del orbital molecular de sistemas con 4 ó 2 electrones π , respectivamente, es simétrico.⁴³

Esquema 17. Cicloadición [4+2] del furano.



Además de sus interesantes aplicaciones en reacciones de cicloadición [4+2], el furano también se ha utilizado en la síntesis de isoxazolidinas^{44,45} mediante cicloadiciones [3+2] con óxidos de nitrilo generados *in situ* (Esq. 18). Estos aductos son excelentes precursores de aminoazúcares.

Esquema 18. Uso del furano en cicloadiciones [3+2].



Por otra parte, la presencia de un anillo de furano en determinadas moléculas permite, tras su posterior transformación, acceder a compuestos biológicamente interesantes.

El anillo de furano resulta ser también un excelente *equivalente sintético del grupo carboxilo*. Esta funcionalidad latente puede ser fácilmente liberada en presencia de

⁴⁰ MEYERS, A. I. *Heterocycles in organic synthesis*. Jhon Wiley & Sons. New York. (1974); p. 96-8.

⁴¹ LIPSHUTZ, B. H. "Five-membered heteroaromatic rings as intermediates in organic synthesis". *En: Chem. Rev.* Vol. 86, No. 5 (1986); p. 795-819.

⁴² VOGEL, P. "Synthesis of rare carbohydrates and biomolecules from furan". *En: Bull. Soc. Chim. Belg.* Vol. 99, No. 6 (1990); p. 395-439.

⁴³ CAREY, F. A. and SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, part B. 3^o ed. Plenum Press, New York, N.Y. USA. (1990); p. 284, 316-28

⁴⁴ MULLER, I. and JAGER, V. "Synthesis of amino sugars via isoxazolines. The concept and one application: Nitrile oxide / Furan adducts". *En: Tetrahedron Lett.* Vol. 23, No. 46 (1982); p. 4777-80.

⁴⁵ JAGER, V.; MULLER, I. and PAULUS, E. F. "Stereocontrol in isoxazoline reductions. Synthesis of aminodeoxy-DL-xylo- and arabino-pentose derivatives from furoisoxazolines". *En: Tetrahedron Lett.* Vol. 26, No. 25 (1985); p. 2997-3000.

agentes oxidantes tales como ozono^{46,47,48} o tetróxido de rutenio, generado *in situ*⁴⁹ (Esq. 19).

Esquema 19. Reacciones de degradación del furano.

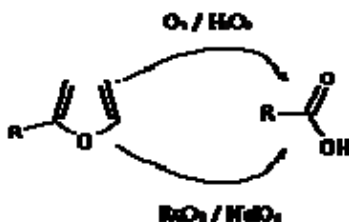
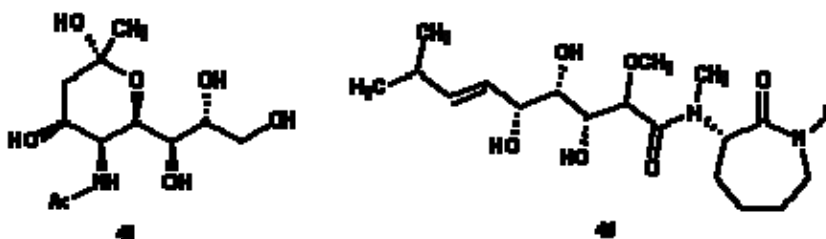


Figura 10. Productos naturales obtenidos a partir del furano.



Aprovechando esta función de grupo carboxilo enmascarado, se han sintetizado importantes productos naturales como el ácido N-acetilneuramínico⁴⁸ **45** y el alcaloide antimicrobiano bengamida E⁵⁰ **46** (Fig. 10).

2.3.1. El Furano en las reacciones de cicloadición inter- e intramoleculares

En las reacciones de *DA*, el furano reacciona con dienófilos, tanto olefínicos, como acetilénicos⁵¹ (Esq. 20).

⁴⁶ SCHMID, G.; FUKUYAMA, T.; AKASAKA, K. and KISHI, Y. "Total synthesis of monensin. 1. Stereocontrolled synthesis of the left half of monensin". *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol. 101 (1979); p. 259-60.

⁴⁷ AKITA, H.; KOSHIJI, H.; FURUICHI, A.; HORIKOSHI, K. and OISHI, T. *En: Chem. Pharm. Bull.* Vol. 32 (1984); p. 1242.

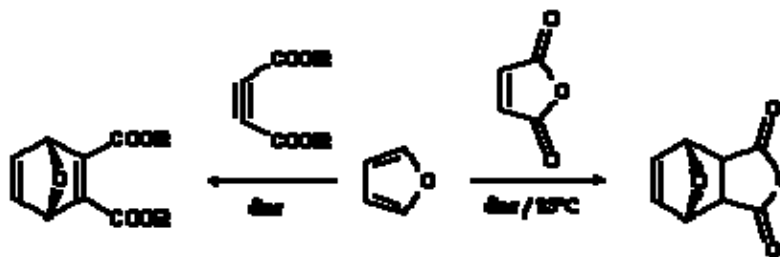
⁴⁸ DANISHEFSKY, S.J. and MARING, C. J. "A stereoselective totally synthetic route to methyl α -peracetylthikosaminide". *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol. 111, No. 6 (1989); p. 2193-2204.

⁴⁹ CARLSEN, P. H. J.; KATSUKI, T.; MARTIN, V. S. and SHARPLESS, K. B. "A greatly improved procedure for ruthenium tetroxide catalyzed oxidations of organic compounds". *En: J. Org. Chem.* Vol. 46, No. 19 (1981); p. 3936-8.

⁵⁰ MARSHALL, J. A. and LUKE, G. P. "Stereoselective total synthesis of Bengamide E from glyceraldehyde acetonide and a Nonracemic γ -alkoxy allylic stannone". *En: J. Org. Chem.* Vol. 58 (1993); p. 6229-34.

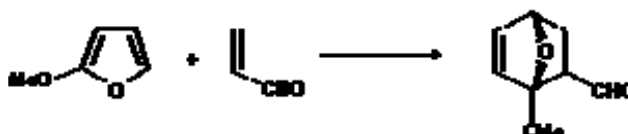
⁵¹ KOUZNETSOV, V. V. y PALMA, A. *Química Básica de los Heterociclos y su Importancia Práctica*, 1ª ed. Ediciones UIS, Bucaramanga, Colombia. (1997); p. 84, 90-1, 209, 224.

Esquema 20. Reacción del furano con dienófilos acetilénicos y olefínicos.



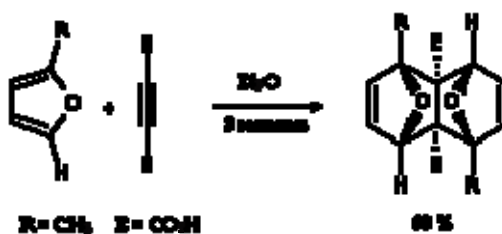
Los dienófilos débiles, como los compuestos carbonílicos α,β -insaturados, no reaccionan con el furano por la ruta de cicloadición [4+2], sino que dan los productos de adición-sustitución. Pero los furanos “activados” por sustituyentes donadores de electrones fuertes, como el metoxi, dan los aductos de la cicloadición [4+2] ⁵² (Esq. 21).

Esquema 21. Reacción del furano activado con la acroleína.



Algunos de los aductos que se forman en estas reacciones se emplean en la preparación de sustancias con actividad biológica y de heterociclos funcionalizados.⁵³ Por otra parte, se ha considerado que la cicloadición *domino* de *Diels-Alder* con el furano como dieno, proveería un fácil acceso a aductos sintéticos, llamados aductos “*pincer*”, los cuales pueden ser útiles en la síntesis compuestos de origen natural ⁵⁴ (Esq. 22).

Esquema 22. Reacción *domino* de *Diels-Alder*, utilizando al furano como dieno.



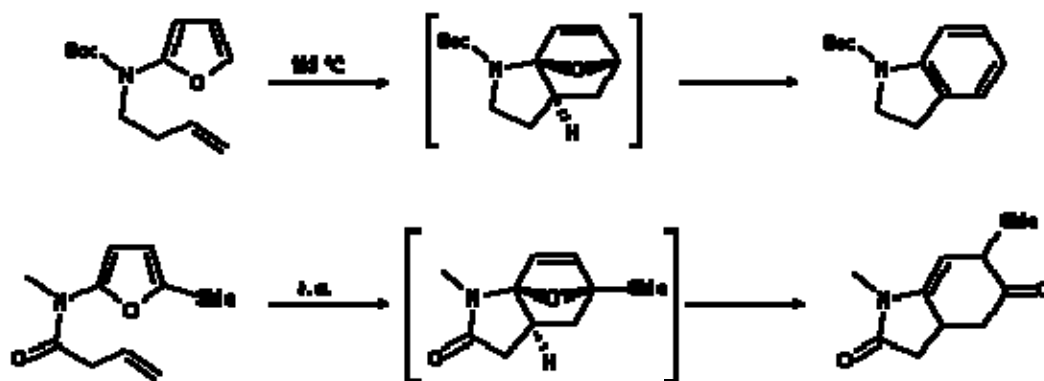
⁵² JUNG, M. ; STREET, L. and USUI, Y. “Chemoselective cycloadditions of 3,4-dialkoxyfurans and alkyl coumalates. Novel loss of aromaticity of two non-benzenoid aromatic rings in a mild thermal process”. *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol. 108, No. 21 (1986); p. 6810-11.

⁵³ KOUZNETSOV, V. *Defensa química en la naturaleza*. Ediciones UIS, Bucaramanga, Colombia (1998); p. 102-4.

⁵⁴ LAUTENS, M. and FILLION, E. “New strategy for the stereocontrolled construction of decalins and fused polycycles *via* a tandem Diels-Alder ring-opening sequence”. *En: J. Org. Chem.* Vol. 61, No. 23 (1996); p. 7994-95.

Un ejemplo bastante ilustrativo de la reacción de *DA* intramolecular es la cicloadición de los N-alquénil y amidofuranos,⁵⁵ mostrada en el esquema 23.

Esquema 23. Ciclación de *Diels-Alder* intramolecular de N-alquénil y amidofuranos.



La diferencia estructural primaria (el grupo tiometil y la posición del carbonilo de la amida) se traduce en cambios en los estados conformacionales de los furanos y, en especial, el lugar de unión del carbonilo hace que la molécula adopte una posición más cercana a la conformación reactiva, que las moléculas que no tienen esta unión. Estos amidofuranos son una herramienta poderosa para la construcción de policíclos nitrogenados y, a su vez, son materiales de partida para la construcción de varios productos naturales.

Habiendo mostrado la importancia de obtener sistemas policíclicos nitrogenados, así como algunos métodos clásicos para obtenerlos nos propusimos diseñar una ruta rápida para obtener novedosos compuestos pertenecientes a estas familias de heterociclos aprovechando las bondades sintéticas de algunas metodologías preexistentes.

⁵⁵ BUR, S. K.; LYNCH, S. M. and PADWA, A. "Influence of ground-state conformations on the intramolecular amidofuran Diels-Alder reaction". *En: Org. Lett.* Vol. 4, No. 4 (2002); p. 473-6.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, en la química heterocíclica se observan varias tendencias generales: una es la búsqueda de nuevos métodos para la síntesis de moléculas de importancia en la industria farmacéutica; otra es un intento de construir rápidamente productos naturales o sus derivados a partir de materiales simples, baratos y ecológicamente amigables.

Con base en lo dicho hasta aquí, en el presente trabajo asumimos la tarea de diseñar la síntesis simple y efectiva de derivados quinolínicos e isoindoloquinolínicos donde la participación activa del furano tiene lugar. Se seleccionaron varias N-arilaminas y algunos derivados del furano y el tiofeno como sustratos de partida teniendo en cuenta el potencial químico del anillo furánico. Nuestro plan consiste entonces en usar concretamente el furano como “vehículo” de construcción de otros poliheterociclos, aprovechando su reactividad excepcional frente a los dienófilos.

En consecuencia, se planea utilizar la potente metodología de *Diels-Alder* tanto, intermolecular (imino *Diels-Alder*) como intramolecular (*Diels-Alder* con el furano, *RDAIF*) con el fin de sintetizar nuevas series de quinolinas α -fúril (α -tienil) sustituidas, series de compuestos que pueden ser blancos interesantes en la búsqueda de nuevas moléculas con actividad fungicida, antiparasitaria, antitumoral, entre otras.

En este proyecto también se prevee estudiar el comportamiento químico de los heterociclos mencionados con el fin de proponer una nueva ruta simple para la obtención de los derivados de 11-oxo-5-(2-oxopirrolidinil-1-il)-isoindolo[2,1-*a*]quinolinas interesantes modelos farmacológicos.

En virtud de los antecedentes ya relacionados, se hace la siguiente hipótesis de trabajo:

“La utilización de una potente metodología de cicloadición [4+2] inter- y/o intramolecular de precursores nitrogenados adecuados que permita crear un abanico de nuevos derivados quinolínicos e isoindoloquinolínicos de diversidad estructural policíclica interesante, usando los mismos materiales de partida”.

4. OBJETIVOS

Considerando todo lo anterior, nos propusimos alcanzar durante la ejecución de este proyecto de grado los siguientes objetivos:

4.1. Objetivo general

Estudiar el comportamiento químico de las 2- α -fúril (α -tienil)-4-[2-oxopirrodin-1-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas, obtenidas mediante una cicloadición [4+2] aza-*Diels-Alder* de demanda inversa de electrones, para obtener derivados de interés sintético y bio-farmacológico.

4.1.1. Objetivos específicos

- Preparar diversas N-furilidenanilinas, materiales de partida indispensables en esta investigación.
- Obtener diferentes tetrahidroquinolinas 2-(α -fúril) y 2-(α -tienil) sustituidas implementando la metodología de cicloadición [4+2] de imino *Diels-Alder*.
- Estudiar el comportamiento químico de las tetrahidroquinolinas sintetizadas con el fin de obtener nuevos derivados de la 2-(α -fúril)quinolina y 2-(α -tienil)quinolina.
- Usando la metodología de reacción de *Diels-Alder* intramolecular del furano, diseñar y efectuar la nueva síntesis de 11-oxo-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isoindolo[2,1-*a*]quinolinas sustituidas.
- Preparar muestras representativas para bioensayos preliminares (actividad antifúngica, antiparasitaria, antitumoral, entre otras).
- Sistematizar y tabular los datos obtenidos para la elaboración del texto final, para su posterior publicación.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Como el método sintético de los precursores 1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos ya ha sido reportado,⁵⁶ por lo tanto, se intentó mejorar el método sintético y el curso de estas reacciones fue controlado por cromatografía en capa fina (CCF), sobre cromatoplasmas de Silufol UV₂₅₄ de 0,25 mm de grosor.

La purificación de los intermedios y los productos finales se llevó a cabo por diferentes técnicas de purificación como:

- *Destilación*: Destilación fraccionada a presión reducida
- *Recristalización*: usando mezclas de disolventes (CH₂Cl₂/AcOEt, Éter de petróleo/AcOEt)
- *Cromatografía en columna*: usando silica gel 60 como soporte y con aumento gradual de la polaridad del eluyente (n-Heptano/AcOEt o Éter de petróleo/AcOEt)

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se llevó a cabo mediante diversas técnicas espectroscópicas y espectrométricas, tales como:

- *Espectroscopía Infrarroja (IR)*: Espectros obtenidos sobre pastillas de KBr en un espectrofotómetro de infrarrojo de transformada de Fourier, marcha BRUKER Modelo TENSOR 27.
- *Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM)*: Cromatogramas y fragmentogramas obtenidos en un cromatógrafo de gases HP 5890 serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 de impacto electrónico (70 eV).
- *Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)*: Espectros obtenidos en un espectrómetro BRUCKER AM-400, usando disolventes deuterados como Cloroformo (CDCl₃) y Dimetilsulfóxido (DMSO-*d*₆), y como referencia interna Tetrametilsilano (TMS).

Constantes físicas como el punto de fusión de los compuestos sintetizados, fueron tomadas en un fusiómetro FISHER-JOHNS.

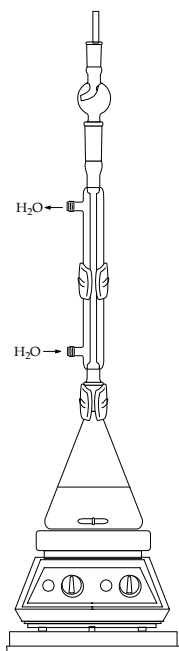
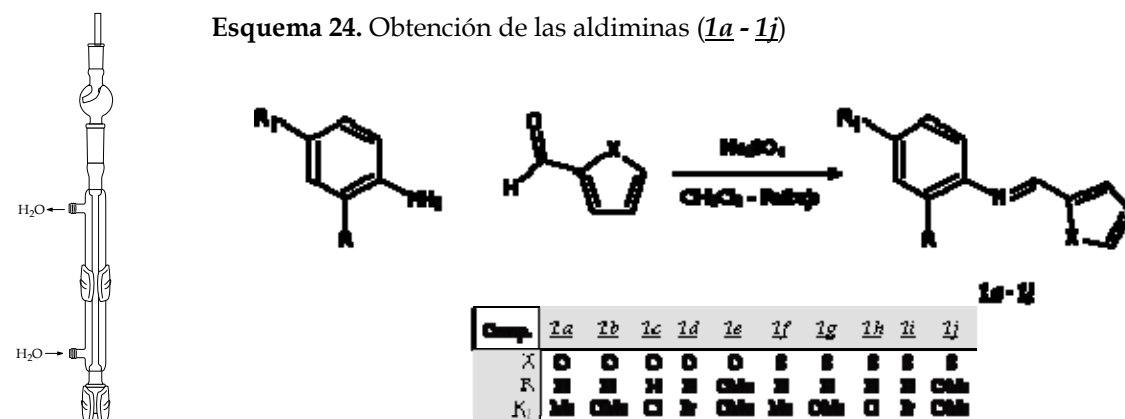
Todos los reactivos y disolventes usados en las diferentes etapas sintéticas fueron grado para síntesis de las siguientes marcas: ALDRICH, MERCK, FISCHER CIENTIFICS Y MALLINCROFF).

⁵⁶ a) MORA C., U. "Uso de la reacción aza *Diels-Alder*: Ruta sintética rápida para la obtención de nuevas 2-(α -fúril)-4-[2-oxopirrolidin-1-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas como precursores de alcaloides isoindoloquinolínicos". Tesis de grado- UIS, 2003. b) KOUZNETSOV, V. V. ; ZUBKOV, F. I. ; MORA C., U. ; VOSKRESSENSKY, L. G., VARGAS M., L. Y. ; ASTUDILLO, L. and STASHENKO, E. " An efficient synthesis of hexahydro oxaisoindolo[2,1-*a*]quinoline derivatives via the *Diels-Alder* Reactions". *En: Lett. in Org. Chem.* Vol. 1, No. 1 (2004); p 37-39.

5.1. OBTENCIÓN DE LAS ALDIMINAS (1a - 1j)

5.1.1. METODOLOGÍA GENERAL

Figura 11. Montaje para la obtención de las aldiminas



En un erlenmeyer como se muestra en la figura 11, se mezclaron cantidades equimolares de las anilinas sustituidas con el 2-furfuraldehído (o el 2-tiofencarbaldehído), disueltas en diclorometano anhidro. La masa de reacción se agitó a reflujo en presencia de sulfato de sodio (Na_2SO_4) anhidro durante 2-3 horas. El curso de la reacción fue controlado por CCF. Finalmente, la masa de reacción se filtró para separar el Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. La pureza del crudo correspondiente a las aldiminas 1a - 1j (Esq. 24) fue analizada por CCF. Todas las aldiminas fueron usadas inmediatamente después de ser obtenidas. A continuación se dan algunos datos de las mismas:

5.1.1.1. N-[4-Metilfenil]-N- α -furalidenamina (1a). De 6,0 g (56 *mmol*) de 4-metilaniлина y 5,3 g (56 *mmol*, 4,6 mL) de 2-furfuraldehído, se obtuvo 9,15 g (49,5 *mmol*, 88%) del producto 1a, *P.eb.* 95 °C (10 mmHg), $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ (*P.m.* 185,22 g/mol).

5.1.1.2. N-[4-Metoxifenil]-N- α -furalidenamina (1b). De 5,8 g (42 *mmol*) de 4-metoxianilina y 4,1 g (42 *mmol*, 3,5 mL) de 2-furfuraldehído, se obtuvo 8,51 g (42 *mmol*, 100%) del producto 1b, $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (*P.m.* 201,22 g/mol).

- 5.1.1.3. N-[4-Clorofenil]-N- α -furalidenamina (1c).** De 5,0 g (39 *mmol*) de 4-cloroanilina y 3,7 g (39 *mmol*, 3,3 mL) de 2-furfuraldehído, se obtuvo 7,65 g (37,2 *mmol*, 95,5%) del producto 1c, C₁₁H₈ClNO (*P.m.* 205,64 g/mol).
- 5.1.1.4. N-[4-Bromofenil]-N- α -furalidenamina (1d).** De 4,1 g (24 *mmol*) de 4-bromoanilina y 2,3 g (24 *mmol*, 2,0 mL) de 2-furfuraldehído, se obtuvo 5,96 g (23,8 *mmol*, 99%) del producto 1d, C₁₁H₈BrNO (*P.m.* 250,09 g/mol).
- 5.1.1.5. N-[2,4-Dimetoxifenil]-N- α -furalidenamina (1e).** De 5,0 g (33 *mmol*) de 2,4-dimetoxianilina y 3,1 g (33 *mmol*, 2,7 mL) de 2-furfuraldehído, se obtuvo 7,52 g (32,6 *mmol*, 98,6%) del producto 1e, C₁₃H₁₃NO₃ (*P.m.* 231,24 g/mol).
- 5.1.1.6. N-[4-Metilfenil]-N- α -tienilidenamina (1f).** De 1,7 g (16 *mmol*) de 4-metilanilina y 1,8 g (16 *mmol*, 1,5 mL) de 2-tiofencarbaldehído, se obtuvo 3,15 g (15,6 *mmol*, 98%) del producto 1f, C₁₂H₁₁NS (*P.m.* 201,28 g/mol).
- 5.1.1.7. N-[4-Metoxifenil]-N- α -tienilidenamina (1g).** De 4,3 g (35 *mmol*) de 4-metoxianilina y 3,9 g (35 *mmol*, 3,3 mL) de 2-tiofencarbaldehído, se obtuvo 7,63 g (35 *mmol*, 100%) del producto 1g, C₁₂H₁₁NOS (*P.m.* 217,28 g/mol).
- 5.1.1.8. N-[4-Clorofenil]-N- α -tienilidenamina (1h).** De 1,0 g (8 *mmol*) de 4-cloroanilina y 0,9 g (8 *mmol*, 0,8 mL) de 2-tiofencarbaldehído, se obtuvo 1,73 g (7,8 *mmol*, 98%) del producto 1h, C₁₁H₈ClNS (*P.m.* 221,70 g/mol).
- 5.1.1.9. N-[4-Bromofenil]-N- α -tienilidenamina (1i).** De 7,2 g (42 *mmol*) de 4-bromoanilina y 4,7 g (42 *mmol*, 3,9 mL) de 2-tiofencarbaldehído, se obtuvo 11,10 g (41,7 *mmol*, 99%) del producto 1i, C₁₁H₈BrNS (*P.m.* 266,15 g/mol).
- 5.1.1.10. N-[2,4-Dimetoxifenil]-N- α -tienilidenamina (1j).** De 2,1 g (14 *mmol*) de 2,4-dimetoxianilina y 1,6 g (14 *mmol*, 1,3 mL) de 2-tiofencarbaldehído, se obtuvo 3,50 g (14 *mmol*, 100%) del producto 1j, C₁₃H₁₃NO₂S (*P.m.* 247,31 g/mol).

5.2. OBTENCIÓN DE LAS 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS (2a - 2j)

5.2.1. METODOLOGÍA GENERAL

Esquema 25. Obtención de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (2a - 2j)

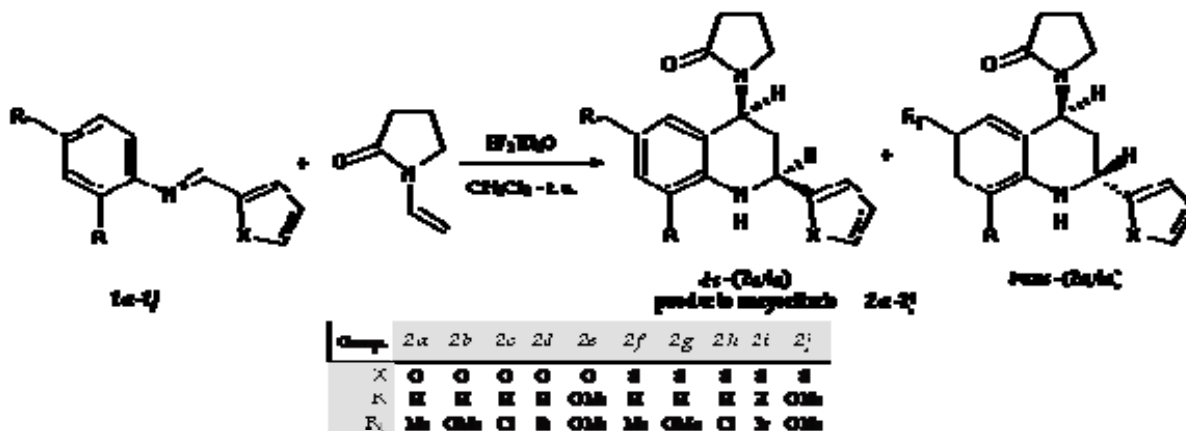
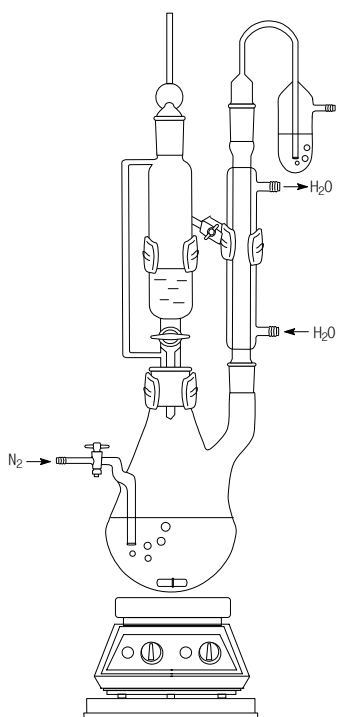


Figura 12. Montaje para la obtención de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas.



En el reactor mostrado en la figura 12 se disolvieron las iminas (1a - 1j) (1,00 mol) en diclorometano anhidro, manteniendo la atmosfera inerte mediante el paso de nitrógeno (N₂). Se enfrió la solución en baño de hielo y se adicionó el eterato de trifluoruro de boro (BF₃·Et₂O) (0,33 moles) manteniendo agitación constante y se dejó alcanzar la temperatura ambiente por espacio de ½ hora. Después se adicionó gota a gota la N-vinil-2-pirrolidona (1,10 moles) disuelta en diclorometano anhidro. El final de la reacción se controló por CCF y se extrajo la capa orgánica neutralizada con Na₂CO₃ que se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Finalmente, se filtró a través de una columna *flash* de silica gel y se evaporó el disolvente. El crudo correspondiente a las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (2a - 2j) (Esq. 25) se recristalizó desde una mezcla CH₂Cl₂/AcOEt (2/1).

A continuación se reportan los datos físicos y espectrales del isómero mayoritario (*cis* - 2e, 4e):

- 5.2.1.1. 2-[α -Furil]-6-metil-4-[2-oxopirrolinin-1-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2a**).** De 5,08 g (25,5 mmol) de la imina **1a**, 1,28 g (9 mmol, 1,2 mL) de BF₃·Et₂O disueltos en 50 mL de CH₂Cl₂ anhidro y 3,36 g (30 mmol, 3,3 mL) de N-vinil-2-pirrolidona, se obtuvo 7,43 g (25 mmol, 98%) del producto **2a**. P.f. 194 °C, C₁₈H₂₀N₂O₂ (P.m. 296,36 g/mol); IR (KBr): 3330, 1670, 1145 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): isómero *cis-2e,4e* (98%), t_R = 49,03 min., m/z : 296(M⁺, 5), 211(50), 210(100), 196(5), 144(10), 91(6), 81(6). ¹H-RMN [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ , J (Hz)]: 2.01 (m, 2H, CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.21 (m, 2H, CH₂), 2.49 (m, 2H, CH₂), 3.19 (dm, 2H, CH₂), 4.01 (s, 1H, NH), 4.60 (dd, J=10.5, 3.5, 1H, CH), 5.64 (dd, J=11.0, 7.0, 1H, CH), 6.24 (d, J=4.0, 1H_{arom}), 6.33 (dd, J=3.0, 2.0, 1H_{arom}), 6.50 (d, J=8.0, 1H_{arom}), 6.65 (s, 1H_{arom}), 6.84 (d, J=8.0, 1H_{arom}), 7.37 (dd, J=2.0, 1.0, 1H_{arom}). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 18.2, 20.5, 31.1, 31.3, 42.2, 47.7, 49.7, 105.3, 110.1, 115.4, 119.0, 127.1, 127.8, 128.9, 141.9, 142.7, 155.2, 175.7.
- 5.2.1.2. 2-[α -Furil]-6-metoxi-4-[2-oxopirrolinin-1-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2b**).** De 8,40 g (42 mmol) de la imina **1b**, 1,97 g (13,8 mmol, 1,8 mL) de BF₃·Et₂O disueltos en 80 mL de CH₂Cl₂ anhidro y 5,20 g (46 mmol, 5,0 mL) de N-vinil-2-pirrolidona, se obtuvo 12,45 g (40 mmol, 95%) del producto **2b**. P.f. 165 - 166 °C, C₁₈H₂₀N₂O₃ (P.m. 312,36 g/mol); IR (KBr): 3353, 1679, 1116 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): isómero *cis-2e,4e* (96%), t_R = 40,84 min., m/z : 312(M⁺, 9), 227(42), 226(100), 212(6), 198(5), 183(5), 160(7), 117(6), 81(8). ¹H-RMN [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ , J (Hz)]: 1.99 (m, 2H, CH₂), 2.21 (m, 2H, CH₂), 2.48 (m, 2H, CH₂), 3.20 (dm, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.90 (s, 1H, NH), 4.58 (dd, J=11.0, 3.0, 1H, CH), 5.66 (dd, J=11.5, 6.5, 1H, H), 6.24 (dd, J=3.0, 1.0, 1H_{arom}), 6.33 (dd, J=3.0, 2.0, 1H_{arom}), 6.45 (dd, J=2.5, 1.0, 1H_{arom}), 6.55 (d, J=8.0, 1H_{arom}), 6.65 (dd, J=9.0, 2.5, 1H_{arom}), 7.37 (dd, J=2.0, 1.0, 1H_{arom}). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 18.2, 31.3, 31.3, 42.3, 48.0, 50.0, 55.8, 105.4, 110.2, 112.2, 114.5, 116.6, 120.4, 139.2, 141.9, 152.9, 155.2, 175.7.
- 5.2.1.3. 6-Cloro-2-[α -furil]-4-[2-oxopirrolinin-1-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2c**).** De 7,50 g (36,5 mmol) de la imina **1c**, 1,71 g (12 mmol, 1,5 mL) de BF₃·Et₂O disueltos en 70 mL de CH₂Cl₂ anhidro y 4,46 g (40 mmol, 4,4 mL) de N-vinil-2-pirrolidona, se obtuvo 11,58 g (36,5 mmol, 100%) del producto **2c**. P.f. 191 - 192 °C, C₁₇H₁₇ClN₂O₂ (P.m. 316,78 g/mol); IR (KBr): 3326, 1672, 1145 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): isómero *cis-2e,4e* (98%), t_R = 41,71 min., m/z : 316(M⁺ [Cl³⁵], 6), 231([Cl³⁵], 65), 230([Cl³⁵], 100), 196(15), 164([Cl³⁵], 13), 128(4), 81(10). ¹H-RMN [400 MHz, CDCl₃/TMS,

δ , J (Hz): 2.03 (m, 2H, CH₂), 2.21 (m, 2H, CH₂), 2.50 (m, 2H, CH₂), 3.21 (dm, 2H, CH₂), 4.14 (s, 1H, NH), 4.64 (m, 1H, CH), 5.62 (t, $J=9.0$, 9.0, 1H, CH), 6.25 (d, $J=3.0$, 1H_{arom}), 6.35 (dd, $J=3.0$, 2.0, 1H_{arom}), 6.51 (d, $J=8.0$, 1H_{arom}), 6.80 (d, $J=2.0$, 1H_{arom}), 6.99 (dq, $J=8.0$, 2.5, 1.0, 1H_{arom}), 7.38 (dd, $J=2.0$, 1.0, 1H_{arom}). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 18.2, 30.7, 31.2, 42.2, 47.5, 49.6, 105.7, 110.3, 116.4, 120.6, 123.2, 126.3, 128.3, 142.1, 143.6, 154.6, 175.8.

5.2.1.4. 6-Bromo-2-[α -furil]-4-[2-oxopirrolinin-1-il]-1,2,3,4-

tetrahydroquinolina (2d). De 6,22 g (24,9 mmol) de la imina **1d**, 1,18 g (8 mmol, 1,0 mL) de BF₃·Et₂O disueltos en 60 mL de CH₂Cl₂ anhidro y 3,04 g (27 mmol, 3,0 mL) de N-vinil-2-pirrolidona, se obtuvo 8,58 g (23,7 mmol, 95,5%) del producto **2d**. P.f. 205 - 206 °C, C₁₇H₁₇BrN₂O₂ (P.m. 361,23 g/mol); IR (KBr): 3328, 1667, 1108 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): isómero *cis-2e,4e* (98%), t_R = 49,03 min., m/z : 362(M⁺ [Br⁸¹], 6), 277([Br⁸¹], 66), 276([Br⁸¹], 100), 210([Br⁸¹], 9), 196(25), 167(24), 129(8), 81(10). ¹H-RMN [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ , J (Hz)]: 2.04 (m, 2H, CH₂), 2.20 (m, 2H, CH₂), 2.50 (m, 2H, CH₂), 3.20 (m, 2H, CH₂), 4.19 (s, 1H, NH), 4.63 (m, 1H, CH), 5.61 (t, $J=9.1$, 8.9, 1H, CH), 6.25 (d, $J=3.3$, 1H, CH), 6.34 (dd, $J=3.2$, 1.9, 1H, CH), 6.45 (d, $J=8.5$, 1H_{arom}), 6.93 (dd, $J=2.2$, 1.1, 1H_{arom}), 7.11 (ddd, $J=8.5$, 2.3, 0.7, 1H_{arom}), 7.37 (dd, $J=1.8$, 0.8, 1H, CH). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 18.1, 30.6, 31.1, 42.1, 47.4, 49.4, 105.7, 110.0, 110.2, 116.7, 120.9, 129.1, 131.0, 142.0, 144.0, 154.5, 175.7.

5.2.1.5. 2-[α -Furil]-6,8-dimetoxi-4-[2-oxopirrolinin-1-il]-1,2,3,4-

tetrahydroquinolina (2e). De 7,49 g (32,4 mmol) de la imina **1e**, 1,52 g (11 mmol, 1,4 mL) de BF₃·Et₂O disueltos en 70 mL de CH₂Cl₂ anhidro y 3,96 g (35,6 mmol, 3,9 mL) de N-vinil-2-pirrolidona, se obtuvo 10,98 g (32,1 mmol, 99%) del producto **2e**. P.f. 178 - 179 °C, C₁₉H₂₂N₂O₄ (P.m. 342,38 g/mol); IR (KBr): 3392, 1681, 1153 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): isómero *cis-2e,4e* (97%), t_R = 49,56 min., m/z : 342(M⁺, 14), 257(32), 256(100), 242(10), 190(6), 81(4). ¹H-RMN [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ , J (Hz)]: 1.98 (m, 2H, CH₂), 2.24 (m, 2H, CH₂), 2.48 (m, 2H, CH₂), 3.20 (dm, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.25 (s, 1H, NH), 4.55 (dd, $J=11.0$, 3.0, 1H, CH), 5.68 (dd, $J=11.0$, 7.0, 1H, CH), 6.06 (d, $J=2.0$, 1H_{arom}), 6.27 (d, $J=3.0$, 1H_{arom}), 6.34 (d, $J=2.0$, 1H_{arom}), 6.34 (d, $J=1.5$, 1H_{arom}), 7.37 (dd, $J=1.0$, 1, 1H_{arom}). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 18.3, 31.4, 31.5, 42.4, 48.0, 49.7, 55.5, 55.8, 98.0, 101.7, 105.4, 110.1, 119.6, 129.4, 141.9, 147.9, 152.6, 155.4, 175.7.

5.2.1.6. 6-Metil-2-[α -tienil]-4-[2-oxopirrolinin-1-il]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2f). De 3,13 g (15,5 mmol) de la imina **1f**, 0,73 g (5,1 mmol, 0,7 mL) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ disueltos en 30 mL de CH_2Cl_2 anhidro y 1,94 g (17,1 mmol, 1,9 mL) de N-vinil-2-pirrolidona, se obtuvo 4,87 g (15,5 mmol, 100%) del producto **2f**. P.f. 204 - 205 °C, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$ (P.m. 312,43 g/mol); IR (KBr): 3310(d), 1670, 1110 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): isómero *cis-2e,4e* (98%), $t_R = 47,53$ min., m/z : 312(M^{**} , 6), 227(58), 226(100), 212(6), 144(16), 97(8), 77(4). $^1\text{H-RMN}$ [400 MHz, CDCl_3/TMS , δ , J (Hz)]: $^1\text{H-RMN}$ [400 MHz, CDCl_3/TMS , δ , J (Hz)]: 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.17 (m, 2H, CH_2), 2.21 (s, 3H, CH_3), 2.50 (m, 2H, CH_2), 3.20 (m, 2H, CH_2), 4.04 (s, 1H, NH), 4.86 (dd, $J=10.8$, 2.8, 1H, CH), 5.68 (dd, $J=11.5$, 6.5, 1H, CH), 6.51 (d, $J=8.1$, 1H_{arom}), 6.67 (s, 1H_{arom}), 6.86 (ddd, $J=8.1$, 1.2, 0.7 1H_{arom}), 6.97 (dd, $J=5.1$, 3.5, 1H_{arom}), 7.03 (ddd, $J=3.5$, 1.1, 0.5, 1H_{arom}), 7.23 (dd, $J=5.1$, 1.1, 1H_{arom}). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 18.2, 20.5, 31.4, 36.4, 42.3, 48.1, 52.3, 115.3, 119.0, 123.9, 124.2, 126.6, 127.7, 128.0, 128.9, 143.0, 147.0, 175.7$.

5.2.1.7. 6-Metoxi-2-[α -tienil]-4-[2-oxopirrolinin-1-il]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2g). De 7,50 g (34,5 mmol) de la imina **1g**, 1,62 g (11,4 mmol, 1,5 mL) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ disueltos en 70 mL de CH_2Cl_2 anhidro y 4,31 g (38 mmol, 4,1 mL) de N-vinil-2-pirrolidona, se obtuvo 11,17 g (34 mmol, 98,7%) del producto **2g**. P.f. 209 - 210 °C, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (P.m. 328,43 g/mol); IR (KBr): 3310(d), 1671, 1110 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): isómero *cis-2e,4e* (98%), $t_R = 55,05$ min., m/z : 328(M^{**} , 10), 243(47), 242(100), 228(6), 144(16), 199(8), 160(12), 97(8), 77(2). $^1\text{H-RMN}$ [400 MHz, CDCl_3/TMS , δ , J (Hz)]: 1.99 (m, 2H, CH_2), 2.14 (m, 2H, CH_2), 2.46 (m, 2H, CH_2), 3.19 (m, 2H, CH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 1H, NH), 4.81 (dd, $J=11.0$, 2.5, 1H, CH), 5.68 (dd, $J=11.6$, 6.4, 1H, CH), 6.44 (dd, $J=2.8$, 0.8, 1H_{arom}), 6.54 (d, $J=8.7$, 1H_{arom}), 6.66 (ddd, $J=8.7$, 2.8, 0.7, 1H_{arom}), 6.95 (dd, $J=5.1$, 3.5, 1H_{arom}), 7.02 (ddd, $J=3.5$, 1.0, 0.5, 1H_{arom}), 7.21 (dd, $J=5.1$, 1.1, 1H_{arom}). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 18.1, 31.2, 36.2, 42.2, 48.3, 52.3, 55.7, 112.1, 114.3, 116.3, 120.3, 123.8, 124.1, 126.6, 126.6, 139.4, 146.9, 152.8, 175.6$.

5.2.1.8. 6-Cloro-2-[α -tienil]-4-[2-oxopirrolinin-1-il]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2h). De 1,31 g (5,9 mmol) de la imina **1h**, 0,28 g (2 mmol, 0,3 mL) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ disueltos en 20 mL de CH_2Cl_2 anhidro y 0,72 g (6,5 mmol, 0,7 mL) de N-vinil-2-pirrolidona, se obtuvo 1,87 g (5,6 mmol, 95%) del producto **2h**. P.f. 213 - 215 °C, $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS}$ (P.m. 332,84 g/mol); IR (KBr): 3346(d), 1670, 1123 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): isómero *cis-2e,4e* (99%), $t_R = 56,08$ min., m/z : 332(M^{**} [Cl^{35}], 5),

247([Cl³⁵], 72), 246([Cl³⁵], 100), 235(6), 212(12), 164(19), 97, (12), 86(9), 77(4). **¹H-RMN** [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ, J (Hz)]: 2.04 (m, 2H, CH₂), 2.17 (m, 2H, CH₂), 2.50 (m, 2H, CH₂), 3.22 (m, 2H, CH₂), 4.19 (s, 1H, NH), 4.89 (dd, J=10.7, 3.1, 1H, CH), 5.66 (dd, J=11.5, 6.4, 1H, CH), 6.51 (d, J=8.5, 1H_{arom}), 6.8 (dd, J=2.3, 1.1, 1H_{arom}), 6.98 (dd, J=5.0, 3.5, 1H_{arom}), 7.00 (ddd, J=8.5, 2.4, 0.7, 1H_{arom}), 7.04 (ddd, J=3.5, 1.0, 0.5, 1H_{arom}), 7.25 (dd, J=5.1, 1.1, 1H_{arom}). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 18.2, 31.2, 35.7, 42.2, 52.1, 116.3, 120.6, 123.3, 124.2, 124.5, 126.3, 126.7, 128.3, 143.8, 146.2, 175.8.

5.2.1.9. 6-Bromo-2-[α-tienil]-4-[2-oxopirrolinin-1-il]-1,2,3,4-

tetrahydroquinolina (2i). De 10,12 g (38 mmol) de la imina **1i**, 3,56 g (25 mmol, 3,2 mL) de BF₃·Et₂O disueltos en 100 mL de CH₂Cl₂ anhidro y 4,66 g (42 mmol, 4,6 mL) de N-vinil-2-pirrolidona, se obtuvo 13,72 g (36,4 mmol, 95,8%) del producto **2i**. P.f. 217 °C, C₁₇H₁₇BrN₂OS (P.m. 377,30 g/mol); **IR** (KBr): 3339, 1673, 1128 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): isómero *cis-2e,4e* (98%), t_R = 63,84 min., m/z : 378(M⁺ [Br⁸¹], 6), 293([Br⁸¹], 66), 292([Br⁸¹], 100), 212(22), 210([Br⁸¹], 20), 129(10), 97(10), 86(10), 77(4). **¹H-RMN** [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ, J (Hz)]: 2.03 (m, 2H, CH₂), 2.15 (m, 2H, CH₂), 2.47 (m, 2H, CH₂), 3.20 (m, 2H, CH₂), 4.28 (s, 1H, NH), 4.85 (dd, J=10.4, 3.4, 1H, CH), 5.63 (dd, J=11.3, 6.6, 1H, CH), 6.46 (d, J=8.5, 1H_{arom}), 6.93 (dd, J=2.2, 1.1, 1H_{arom}), 6.96 (dd, J=5.1, 3.5, 1H_{arom}), 7.02 (d, J=3.4, 1H, CH), 7.11 (ddd, J=8.5, 2.3, 0.6, 1H, CH), 7.23 (dd, J=5.1, 1.1, 1H, CH). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 18.1, 31.1, 35.6, 42.1, 47.8, 51.9, 110.1, 116.7, 120.9, 124.1, 124.4, 126.7, 129.0, 131.0, 144.2, 146.1, 175.7.

5.2.1.10. 6,8-Dimetoxi-2-[α-tienil]-4-[2-oxopirrolinin-1-il]-1,2,3,4-

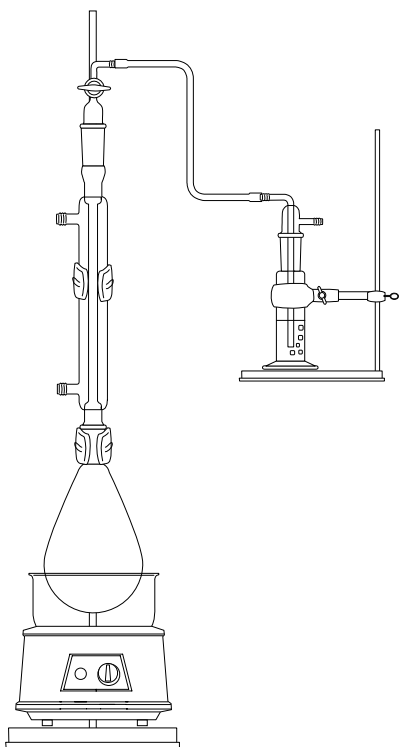
tetrahydroquinolina (2j). De 4,10 g (16,5 mmol) de la imina **1j**, 0,77 g (5,5 mmol, 0,7 mL) de BF₃·Et₂O disueltos en 40 mL de CH₂Cl₂ anhidro y 2,07 g (18,2 mmol, 2,0 mL) de N-vinil-2-pirrolidona, se obtuvo 5,57 g (15,6 mmol, 94,5%) del producto **2j**. P.f. 214 - 215 °C, C₁₉H₂₂N₂O₃S (P.m. 358,45 g/mol); **IR** (KBr): 3392(d), 1685, 1108 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): isómero *cis-2e,4e* (95%), t_R = > 60,00 min., m/z : 358(M⁺, 12), 273(35), 272(100), 258(12), 242(4), 190(12), 97(7). **¹H-RMN** [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ, J (Hz)]: 1.99 (m, 2H, CH₂), 2.19 (m, 2H, CH₂), 2.48 (m, 2H, CH₂), 3.20 (dm, 2H, CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (s, 1H, NH), 4.78 (dd, J=10.9, 2.6, 1H, CH), 5.71 (dd, J=11.3, 6.7, 1H, CH), 6.08 (d, J=2.2, 1H_{arom}), 6.35 (d, J=2.5, 1H_{arom}), 6.97 (dd, J=5.1, 3.5, 1H_{arom}), 7.05 (ddd, J=3.4, 1.1, 0.6, 1H_{arom}), 7.23 (dd, J=5.1, 1.1, 1H_{arom}). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 18.2, 31.4, 36.4, 42.4, 48.4, 52.2,

55.5, 55.8, 98.0, 101.7, 119.6, 123.8, 124.1, 126.6, 129.7, 147.0, 147.8, 152.7, 175.6.

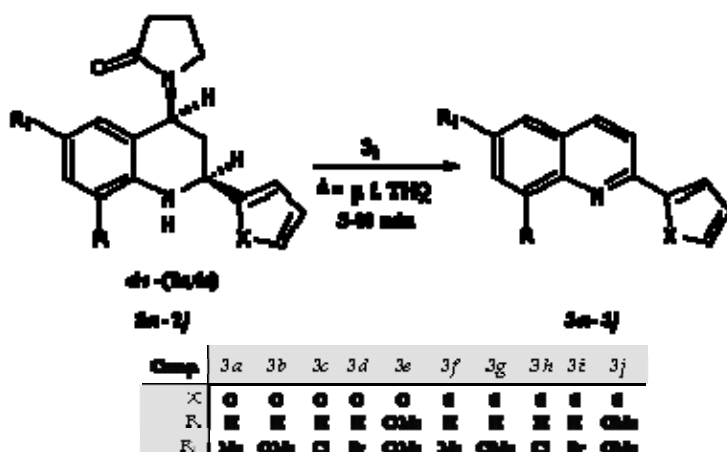
5.3. OBTENCIÓN DE LAS QUINOLINAS (3a - 3j)

5.3.1. METODOLOGÍA GENERAL

Figura 13. Montaje para obtención de las quinolinas.



Esquema 26. Obtención de las quinolinas (3a - 3j)



En un balón fondo redondo se mezclaron las 1,2,3,4-THQ 2a - 2j (Esq. 26) (1,00 mol) con azufre (S₈) (0,35 moles), se homogenizó la mezcla y se adaptó el montaje mostrado en la figura 13 conectado a una trampa para gases con una solución de NaOH (10%). La mezcla se calentó hasta 10°C por encima del punto de fusión de la 1,2,3,4-THQ correspondiente, durante 5 - 10 minutos. El crudo, correspondiente a las quinolinas 3a - 3j se purificó mediante cromatografía en columna sobre silica gel, usando una mezcla de disolventes *n*-heptano/AcOEt.

Los datos de las quinolinas obtenidas se reportan a continuación:

- 5.3.1.1. 2-(α -Furil)-6-metilquinolina (**3a**).** De 1,4 g (4,7 mmol) de la 1,2,3,4-THQ **2a** y 0,42 g (1,6 mmol) de azufre que fueron fundidos a 210-220 °C durante 10 minutos, se obtuvo mediante purificación por cromatografía en columna (25:1), 0,90 g (4,3 mmol, 91%) del producto **3a**. *P.f.* 99 °C, C₁₄H₁₁NO (*P.m.* 209,24 g/mol); **IR** (KBr): 1598, 1550, 1011, 825 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): *t_R* = 25,22 min., *m/z* : 209(*M*⁺, 100), 180(31), 152(10), 140(4), 127(4), 115(5), 104(5), 89(5), 77(4), 63(5). **¹H-RMN** [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ , *J* (Hz)]: 2.51 (s, 3H, CH₃), 6.57 (dd, *J*=3.4, 1.8, 1H, CH), 7.17 (dd, *J*=3.4, 0.6, 1H, CH), 7.51 (s, 1H_{arom.}), 7.53 (dd, *J*=7.5, 1.8, 1H_{arom.}), 7.61 (dd, *J*=1.7, 0.7, 1H, CH), 7.76 (d, *J*=8.6, 1H_{arom.}), 8.02 (d, *J*=7.8, 1H_{arom.}), 8.04 (d, *J*=8.4, 1H_{arom.}). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 21.5, 109.6, 112.1, 117.4, 126.4, 127.1, 129.0, 132.1, 135.9, 136.0, 143.8, 146.6, 148.2, 153.8.
- 5.3.1.2. 2-(α -Furil)-6-metoxiquinolina (**3b**).** De 2,0 g (6,4 mmol) de la 1,2,3,4-THQ **2b** y 0,57 g (2,2 mmol) de azufre que fueron fundidos a 160-180 °C durante 10 minutos, se obtuvo mediante purificación por cromatografía en columna (10:1), 1,09 g (4,8 mmol, 75%) del producto **3b**. *P.f.* 131 °C, C₁₄H₁₁NO₂ (*P.m.* 225,24 g/mol); **IR** (KBr): 1597, 1556, 1018, 830 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): *t_R* = 30,72 min., *m/z* : 225(*M*⁺, 100), 210(55), 182(43), 154(14), 127(10), 113(7), 101(3), 77(5), 63(5), 51(3). **¹H-RMN** [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ , *J* (Hz)]: 3.93 (s, 3H, OCH₃), 6.57 (dd, *J*=3.4, 1.8, 1H, CH), 7.05 (d, *J*=2.8, 1H_{arom.}), 7.14 (dd, *J*=3.4, 0.7, 1H, CH), 7.36 (dd, *J*=9.2, 2.8, 1H_{arom.}), 7.60 (dd, *J*=1.7, 0.7, 1H, CH), 7.77 (d, *J*=8.6, 1H_{arom.}), 8.03 (d, *J*=9.0, 1H_{arom.}), 8.05 (d, *J*=8.3, 1H_{arom.}). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 55.5, 105.3, 109.1, 112.1, 117.8, 122.4, 128.1, 130.8, 135.3, 143.6, 144.1, 146.9, 153.8, 157.6.
- 5.3.1.3. 6-Cloro-2-(α -furil)quinolina (**3c**).** De 1,7 g (5,4 mmol) de la 1,2,3,4-THQ **2c** y 0,48 g (1,9 mmol) de azufre que fueron fundidos a 200-210 °C durante 10 minutos, se obtuvo mediante purificación por cromatografía en columna (25:1), 1,12 g (4,9 mmol, 91%) del producto **3c**. *P.f.* 83 °C, C₁₃H₈ClNO (*P.m.* 229,66 g/mol); **IR** (KBr): 1598, 1544, 1008, 826 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): *t_R* = 29,31 min., *m/z* : 229(*M*⁺ [Cl³⁵], 100), 201([Cl³⁵], 24), 166(14), 139(11), 114(5), 99(5), 82(4), 75(6), 63(5), 51(3). **¹H-RMN** [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ , *J* (Hz)]: 6.57 (dd, *J*=3.4, 1.8, 1H, CH), 7.19 (dd, *J*=3.4, 0.7, 1H, CH), 7.59 (dd, *J*=9.0, 2.4, 1H_{arom.}), 7.60 (dd, *J*=1.9, 0.8, 1H, CH), 7.69 (d, *J*=2.3, 1H_{arom.}), 7.76 (d, *J*=8.7, 1H_{arom.}), 7.99 (d, *J*=8.8, 1H_{arom.}), 8.02 (d, *J*=9.0, 1H_{arom.}). **¹³C-RMN** (100 MHz,

CDCl₃/TMS): δ = 110.4, 112.2, 118.1, 126.1, 127.5, 130.6, 130.8, 131.7, 135.6, 144.2, 146.4, 149.1, 153.3.

5.3.1.4. 6-Bromo-2-(α -fúril)quinolina (3d). De 1,0 g (2,8 mmol) de la 1,2,3,4-THQ 2d y 0,24 g (1 mmol) de azufre que fueron fundidos a 200-210 °C durante 10 minutos, se obtuvo mediante purificación por cromatografía en columna (50:1), 0,67 g (2,5 mmol, 88%) del producto 3d. *P.f.* 113 °C, C₁₃H₈BrNO (*P.m.* 274,11 g/mol); **IR** (KBr): 1597, 1540, 1008, 825 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): *t_R* = 31,05 min., *m/z* : 273(*M*⁺ [Br⁷⁹], 100), 245([Br⁷⁹], 15), 165(21), 139(12), 127(8), 100(5), 83(9), 69(6), 51(3). **¹H-RMN** [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ , *J* (Hz)]: 6.57 (dd, *J*=3.5, 1.8, 1H, CH), 7.19 (dd, *J*=3.5, 0.7, 1H, CH), 7.61 (dd, *J*=1.7, 0.7, 1H, CH), 7.73 (dd, *J*=9.0, 2.2, 1H_{arom.}), 7.77 (d, *J*=8.7, 1H_{arom.}), 7.88 (d, *J*=2.2, 1H_{arom.}), 7.95 (d, *J*=9.0, 1H_{arom.}), 7.99 (d, *J*=8.7, 1H_{arom.}). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 110.5, 112.3, 118.1, 119.8, 128.1, 129.5, 130.9, 133.1, 135.5, 144.3, 146.6, 149.2, 153.3.

5.3.1.5. 2-(α -Fúril)-6,8-metoxiquinolina (3e). De 1,9 g (5,6 mmol) de la 1,2,3,4-THQ 2e y 0,50 g (2 mmol) de azufre que fueron fundidos a 185-195 °C durante 10 minutos, se obtuvo mediante purificación por cromatografía en columna (5:1), 1,34 g (5,3 mmol, 95%) del producto 3e. *P.f.* 123 °C, C₁₅H₁₃NO₃ (255,26 g/mol); **IR** (KBr): 1600, 1559, 1008, 832 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): *t_R* = 33,91 min., *m/z* : 254(*M*⁺, 100), 226(38), 210(19), 182(18), 169(11), 154(12), 140(9), 127(8), 114(5), 102(4), 91(4), 77(5), 63(7), 51(5). **¹H-RMN** [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ , *J* (Hz)]: 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 6.53 (dd, *J*=3.4, 1.8, 1H, CH), 6.61 (d, *J*=2.5, 1H_{arom.}), 6.69 (d, *J*=2.5, 1H_{arom.}), 7.15 (dd, *J*=3.4, 0.4, 1H, CH), 7.56 (d, *J*=1.8, 1H, CH), 7.77 (d, *J*=8.6, 1H_{arom.}), 7.98 (d, *J*=8.6, 1H_{arom.}). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 55.4, 56.0, 97.0, 101.4, 109.0, 111.9, 118.3, 128.7, 135.3, 136.5, 143.4, 145.9, 153.7, 156.1, 158.1.

5.3.1.6. 6-Metil-2-(α -tienil)quinolina (3f). De 1,2 g (3,8 mmol) de la 1,2,3,4-THQ 2f y 0,41 g (1,6 mmol) de azufre que fueron fundidos a 210-218 °C durante 5 minutos, se obtuvo mediante purificación por cromatografía en columna (50:1), 0,84 g (3,7 mmol, 97%) del producto 3f. *P.f.* 121 °C, C₁₄H₁₁NS (*P.m.* 225,31 g/mol); **IR** (KBr): 1593, 1553, 1052, 853 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): *t_R* = 29,60 min., *m/z* : 225(*M*⁺, 100), 210(2), 191(5), 154(14), 180(5), 140(4), 115(7), 89(4), 77(2), 63(5), 51(5). **¹H-RMN** [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ , *J* (Hz)]: 2.51 (s, 3H, CH₃), 7.15 (dd, *J*=5.0, 3.7, 1H_{arom.}), 7.45 (dd, *J*=5.0, 1.0, 1H_{arom.}), 7.51 (s, 1H_{arom.}), 7.52 (dd, *J*=8.1, 1.9, 1H_{arom.}), 7.69 (dd, *J*=3.7, 1.0, 1H_{arom.}), 7.73 (d, *J*=8.6, 1H_{arom.}), 7.99 (d,

$J=7.3$, $1H_{\text{arom.}}$), 8.01 (d, $J=8.2$, $1H_{\text{arom.}}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 21.5, 117.6, 125.4, 126.4, 127.1, 128.0, 128.1, 128.9, 132.0, 135.8, 135.9, 145.5, 146.6, 151.5$.

5.3.1.7. 6-Metoxi-2-(α -tienil)quinolina (3g**).** De 1,6 g (4,9 mmol) de la 1,2,3,4-THQ **2g** y 0,44 g (1,7 mmol) de azufre que fueron fundidos a 228-235 °C durante 5 minutos, se obtuvo mediante purificación por cromatografía en columna (25:1), 1,14 g (4,7 mmol, 96%) del producto **3g**. *P.f.* 144 °C, $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NOS}$ (*P.m.* 241,30 g/mol); **IR** (KBr): 1593, 1559, 1024, 834 cm^{-1} . **CG-EM** (70 eV): $t_{\text{R}} = 32,24$ min., m/z : 241(M^{**} , 100), 226(61), 198(50), 154(11), 121(9), 98(3), 77(3), 63(6), 51(2). $^1\text{H-RMN}$ [400 MHz, CDCl_3/TMS , δ , J (Hz)]: 3.93 (s, 3H, OCH_3), 7.04 (d, $J=2.8$, $1H_{\text{arom.}}$), 7.14 (dd, $J=5.0, 3.7$, $1H_{\text{arom.}}$), 7.35 (d, $J=9.2, 2.8$, $1H_{\text{arom.}}$), 7.43 (dd, $J=5.0, 1.1$, $1H_{\text{arom.}}$), 7.67 (dd, $J=3.7, 1.1$, $1H_{\text{arom.}}$), 7.74 (d, $J=8.6$, $1H_{\text{arom.}}$), 7.99 (d, $J=9.3$, $1H_{\text{arom.}}$), 8.01 (d, $J=8.8$, $1H_{\text{arom.}}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 55.5, 105.2, 117.9, 122.3, 125.0, 127.8, 128.0, 128.1, 130.7, 135.3, 144.1, 145.5, 150.1, 157.5$.

5.3.1.8. 6-Cloro-2-(α -tienil)quinolina (3h**).** De 0,5 g (1,5 mmol) de la 1,2,3,4-THQ **2h** y 0,16 g (0,6 mmol) de azufre que fueron fundidos a 215-218 °C durante 5 minutos, se obtuvo mediante purificación por cromatografía en columna (50:1), 0,34 g (1,4 mmol, 93%) del producto **3h**. *P.f.* 106 °C, $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClNS}$ (*P.m.* 245,72 g/mol); **IR** (KBr): 1594, 1546, 1051, 825 cm^{-1} . **CG-EM** (70 eV): $t_{\text{R}} = 30,85$ min., m/z : 245(M^{**} [Cl^{35}], 100), 209(9), 201(5), 177(2), 162(6), 139(3), 122(6), 105(6), 99(5), 75(6), 51(3). $^1\text{H-RMN}$ [400 MHz, CDCl_3/TMS , δ , J (Hz)]: 7.16 (dd, $J=5.0, 3.7$, $1H_{\text{arom.}}$), 7.48 (dd, $J=5.0, 1.1$, $1H_{\text{arom.}}$), 7.61 (dd, $J=9.0, 2.3$, $1H_{\text{arom.}}$), 7.72 (dd, $J=3.7, 1.1$, $1H_{\text{arom.}}$), 7.74 (d, $J=2.3$, $1H_{\text{arom.}}$), 7.79 (d, $J=8.7$, $1H_{\text{arom.}}$), 8.00 (d, $J=7.7$, $1H_{\text{arom.}}$), 8.02 (d, $J=8.1$, $1H_{\text{arom.}}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 118.4, 126.1, 126.2, 127.7, 128.1, 128.9, 130.7, 130.8, 131.7, 135.6, 144.9, 146.5, 152.5$.

5.3.1.9. 6-Bromo-2-(α -tienil)quinolina (3i**) y 2-(α -tienil)quinolina (**3ii**).** De 2,0 g (5,3 mmol) de la 1,2,3,4-THQ **2i** y 0,57 g (2,2 mmol) de azufre que fueron fundidos a 225-235 °C durante 4 minutos, se obtuvo mediante purificación por cromatografía en columna (50:1), 0,97 g (3,3 mmol, 63%) de una mezcla (1:2) del compuesto **3ii** [$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NS}$ (211,28 g/mol)] y el compuesto **3i** [$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrNS}$ (*P.m.* 290,17 g/mol)]; **IR** (KBr): 1592, 1544, 1056, 823 cm^{-1} . **CG-EM** (70 eV): mezcla (1:2) $t_{\text{R}} = 27,61$ min. (**3ii**), m/z : 211(M^{**} , 100), 178(9), 167(6), 139(4), 128(8), 105(6), 83(4), 75(4), 63(3), 51(2) y $t_{\text{R}} = 32,86$ min. (**3i**), m/z : 289(M^{**} [Br^{79}], 100), 258(4), 209(18),

177(6), 166(7), 139(6), 127(7), 105(9), 91(5), 75(7), 63(3), 51(4). La mezcla no fue analizada por $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$.

5.3.1.10. 6,8-Metoxi-2-(α -tienil)quinolina (3j**).** De 2,0 g (5,6 mmol) de la 1,2,3,4-THQ **2j** y 0,59 g (2,3 mmol) de azufre que fueron fundidos a 202-215 °C durante 5 minutos, se obtuvo mediante purificación por cromatografía en columna (5:1), 1,43 g (5,3 mmol, 95%) del producto **3j**. P.f. 119 °C, $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (P.m. 271,33 g/mol); IR (KBr): 1602, 1563, 1047, 830 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): $t_R = 36,51$ min., m/z : 271(M^{+} , 100), 242(46), 226(23), 198(23), 185(13), 135(7), 113(9), 99(7), 69(8), 51(2). $^1\text{H-RMN}$ [400 MHz, CDCl_3/TMS , δ , J (Hz)]: 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (s, 3H, OCH_3), 6.62 (d, $J=2.5$, $1\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.69 (d, $J=2.5$, $1\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.11 (dd, $J=5.0$, 3.7, $1\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.40 (dd, $J=5.0$, 1.1, $1\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.65 (dd, $J=3.7$, 1.1, $1\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.74 (d, $J=8.6$, $1\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.96 (d, $J=8.6$, $1\text{H}_{\text{arom.}}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 55.4$, 56.2, 97.0, 101.6, 118.6, 124.9, 127.5, 127.8, 128.8, 135.3, 136.4, 145.5, 149.1, 156.1, 158.0.

5.4. OBTENCIÓN DE LOS ADUCTOS HEXAHIDRO-6b,9-OXAISOINDOLO[2,1-a]QUINOLÍNICOS (**4a - 4e**)

5.4.1. METODOLOGÍA GENERAL

Esquema 27. Obtención de los aductos hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolínicos (**4a - 4e**).

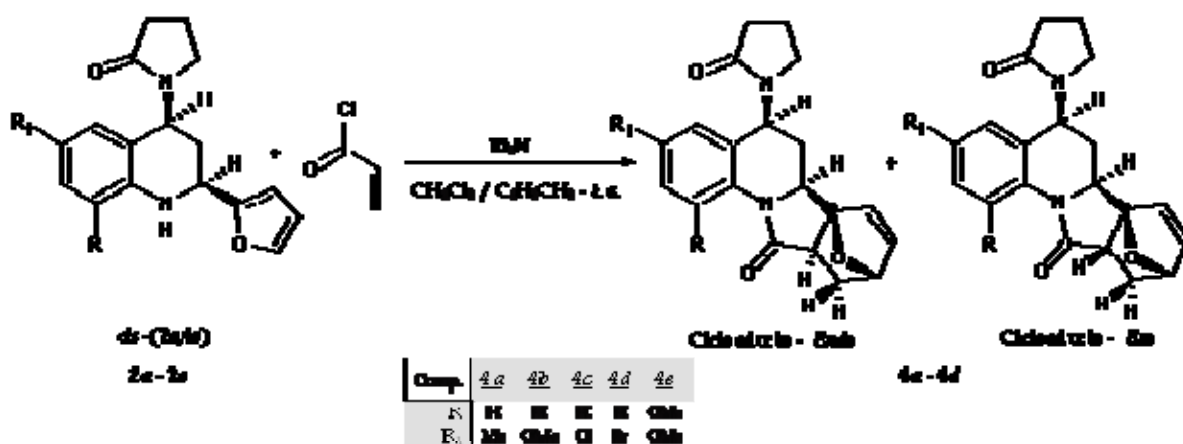
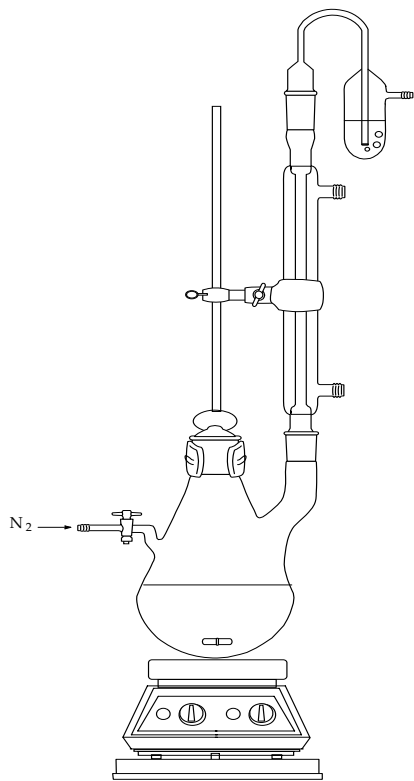


Figura 14. Montaje para la obtención de los aductos hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolínicos.



Las correspondientes 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **2a** - **2e** (1,00 mol), disueltas en una mezcla de disolventes (tolueno/CH₂Cl₂, 1/1) se agitaron en presencia de trietilamina (Et₃N, 1,20 moles) y luego se adicionó cloruro de acrililo (2,00 moles); la mezcla se agitó por 72 horas (Fig. 14) a temperatura ambiente, el curso de la reacción fue controlado por CCF. La masa de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y la capa orgánica se lavó con H₂O y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtró a través de una columna flash (silica gel) y al evaporar el solvente se obtuvo la mezcla correspondiente a los productos **4a** - **4d** (Esq. 27).

A continuación se muestran algunos datos de los productos obtenidos:

5.4.1.1. 3-Metil-11-oxo-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,6a,9,10,10a,11-hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolina (4a). De 2,01 g (6,8 mmol) de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2a**, 0,69 g (6,8 mmol, 1,0 mL) de Et₃N y 1,28 g (13,5 mmol, 1,2 mL) de cloruro de acrililo en 100 mL (tolueno/CH₂Cl₂, 1/1) se obtuvo 1,95 g (5,6 mmol, 82%) de la mezcla **4a**. C₂₁H₂₂N₂O₃ (P.m. 350,41 g/mol); IR (KBr): 1681, 1611, 1073 cm⁻¹. ¹H-RMN [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ, J (Hz)]: 1.62 (dd, J = 11.9, 8.8, 1H_{endo}, CH), 1.99 (m, 2H, CH₂), 2.12 (m, 2H, CH₂), 2.23 (m, 1H_{exo}, CH), 2.25 (s, 3H, CH₃), 2.48 (m, 2H, CH₂), 2.62 (dd, J = 8.7, 3.4, 1H_{endo}, CH), 3.12 (dm, 2H, CH₂), 4.58 (dd, J = 10.9, 3.6, 1H, CH), 5.07 (dd, J = 4.5, 1.5, 1H, CH), 5.61 (dd, J = 11.5, 6.8, 1H, CH), 6.39 (d, J = 5.8, 1H, CH), 6.43 (dd, J = 5.8, 1.7, 1H, CH), 6.74 (s, 1H_{arom}), 7.03 (dd, J = 8.5, 1.9, 1H_{arom}), 8.54 (d, J = 8.5, 1H_{arom}). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 18.1, 20.8, 25.9, 28.2, 31.1, 42.1, 47.8, 48.3, 56.7, 78.7, 89.8, 119.2, 122.8, 126.6, 129.0, 132.2, 133.2, 134.7, 137.8, 172.2, 175.9.

- 5.4.1.2. 3-Metoxi-11-oxo-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,6a,9,10,10a,11-hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolina (4b).** De 1,51 g (4,8 mmol) de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2b**, 0,59 g (5,8 mmol, 0,8 mL) de Et₃N y 0,89 g (9,7 mmol, 0,8 mL) de cloruro de acrililo en 80 mL (tolueno/CH₂Cl₂, 1/1) se obtuvo 1,05 g (2,9 mmol, 60%) de la mezcla **4b**. C₂₁H₂₂N₂O₄ (*P.m.* 366,41 g/mol); IR (KBr): 1682, 1621, 1074 cm⁻¹. ¹H-RMN [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ, J (Hz)]: 1.63 (dd, J = 11.8, 8.8, 1H_{endo}, CH), 2.00 (m, 2H, CH₂), 2.13 (m, 2H, CH₂), 2.24 (m, 1H_{exo}, CH), 2.48 (m, 2H, CH₂), 2.63 (dd, J = 8.7, 3.3, 1H_{endo}, CH), 3.14 (dm, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H, CH₃), 4.57 (dd, J = 10.8, 3.7, 1H, CH), 5.07 (dd, J = 4.3, 1.1, 1H, CH), 5.62 (dd, J = 11.4, 6.8, 1H, CH), 6.39 (d, J = 5.8, 1H, CH), 6.44 (dd, J = 5.8, 1.4, 1H, CH), 6.50 (dd, J = 2.6, 1H_{arom}), 6.79 (dd, J = 9.2, 2.8, 1H_{arom}), 8.63 (d, J = 9.1, 1H_{arom}). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 18.2, 25.9, 28.2, 31.1, 42.1, 47.9, 48.4, 55.3, 56.7, 78.8, 89.8, 111.8, 113.2, 120.7, 124.7, 130.7, 132.3, 137.8, 155.7, 171.9, 175.8.
- 5.4.1.3. 3-Cloro-11-oxo-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,6a,9,10,10a,11-hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolina (4c).** De 2,01 g (6,4 mmol) de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2c**, 0,64 g (6,4 mmol, 0,9 mL) de Et₃N y 1,20 g (12,7 mmol, 1,1 mL) de cloruro de acrililo en 100 mL (tolueno/CH₂Cl₂, 1/1) se obtuvo 2,07 g (5,6 mmol, 87%) de la mezcla **4c**. C₂₀H₁₉ClN₂O₃ (*P.m.* 370,82 g/mol); IR (KBr): 1686, 1593, 1072 cm⁻¹. ¹H-RMN [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ, J (Hz)]: 1.64 (dd, J = 11.9, 8.8, 1H_{endo}, CH), 2.03 (m, 2H, CH₂), 2.13 (m, 2H, CH₂), 2.23 (m, 1H_{exo}, CH), 2.50 (m, 2H, CH₂), 2.63 (dd, J = 8.7, 3.3, 1H_{endo}, CH), 3.13 (dm, 2H, CH₂), 4.60 (dd, J = 10.6, 3.9, 1H, CH), 5.07 (dd, J = 4.5, 1.5, 1H, CH), 5.60 (dd, J = 11.1, 7.2, 1H, CH), 6.39 (d, J = 5.8, 1H), 6.44 (dd, J = 5.8, 1.6, 1H, CH), 6.91 (dd, J = 2.4, 1.0, 1H_{arom}), 7.18 (ddd, J = 7.1, 2.5, 0.6, 1H_{arom}), 8.65 (d, J = 9.0, 1H_{arom}). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 18.1, 25.5, 28.3, 30.9, 42.1, 47.7, 48.3, 56.7, 78.8, 89.7, 120.7, 125.0, 126.0, 128.4, 128.9, 132.0, 135.8, 138.0, 172.6, 176.0.
- 5.4.1.4. 3-Bromo-11-oxo-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,6a,9,10,10a,11-hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolina (4d).** De 1,00 g (2,8 mmol) de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2d**, 0,34 g (3,3 mmol, 0,5 mL) de Et₃N y 0,51 g (5,6 mmol, 0,46 mL) de cloruro de acrililo en 50 mL (tolueno/CH₂Cl₂, 1/1) se obtuvo 0,83 g (2,0 mmol, 72%) de la mezcla **4d**. C₂₀H₁₉BrN₂O₃ (*P.m.* 415,28 g/mol); IR (KBr): 1684, 1589, 1074 cm⁻¹. ¹H-RMN [400 MHz, DMSO-d₆/TMS, δ, J (Hz)]: 1.55 (dd, J = 11.6, 8.8, 1H_{endo}, CH), 1.97 (m, 5H, CH, 2CH₂), 2.38 (m, 2H, CH₂), 2.74 (dd, J = 8.7, 3.3, 1H_{endo}, CH), 3.09 (dm, 2H, CH₂), 4.92 (dd, J = 8.1, 6.5, 1H, CH), 5.07

(dd, $J = 4.5, 1.5, 1\text{H}, \text{CH}$), 5.46 (t, $J = 8.3, 1\text{H}, \text{CH}$), 6.48 (dd, $J = 5.8, 1.7, 1\text{H}, \text{CH}$), 6.54 (d, $J = 5.8, 1\text{H}, \text{CH}$), 7.06 (dd, $J = 2.2, 0.9, 1\text{H}_{\text{arom}}$), 7.45 (ddd, $J = 6.5, 2.4, 0.6, 1\text{H}_{\text{arom}}$), 8.59 (d, $J = 9.0, 1\text{H}_{\text{arom}}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO- d_6 /TMS): $\delta = 7.5, 14.7, 18.0, 20.1, 37.4, 45.79, 67.7, 79.4, 104.8, 109.9, 116.2, 118.1, 120.3, 122.1, 126.1, 127.1, 162.7, 164.6$.

5.4.1.5. 1,3-Dimetoxi-11-oxo-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,6a,9,10,10a,11-hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-*a*]quinolina (4e**).** De 2,01 g (5,9 mmol) de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2e**, 0,59 g (5,9 mmol, 0,8 mL) de Et_3N y 1,11 g (11,8 mmol, 1,0 mL) de cloruro de acrililo en 100 mL (tolueno/ CH_2Cl_2 , 1/1) se obtuvo 2,12 g (5,3 mmol, 90%) de un crudo que corresponde a la 1,2,3,4-THQ acilada según RMN. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (*P.m.* 396,43 g/mol); IR (KBr): 1684, 1593, 1079 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ [400 MHz, CDCl_3 /TMS, δ, J (Hz)]: 2.04 (dt, $J=12.4, 8.5, 1\text{H}, \text{CH}$), 2.13 (m, 2H, CH_2), 2.53 (m, 2H, CH_2), 2.64 (ddd, $J=12.5, 9.3, 4.8, 1\text{H}, \text{CH}$), 3.37 (m, 2H, CH_2), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 5.14 (dd, $J=12.4, 4.5, 1\text{H}, \text{CH}$), 5.50 (dd, $J=10.3, 1.9, 1\text{H}, \text{CH}$), 5.95 (t, $J=8.8, 1\text{H}, \text{CH}$), 6.09 (dd, $J=16.9, 10.2, 1\text{H}, \text{CH}$), 6.11 (dd, $J=1.8, 0.7, 1\text{H}, \text{CH}$), 6.21 (m, 2H, CH_2), 6.34 (dd, $J=16.8, 2.0, 1\text{H}$), 6.41 (d, $J=2.4, 1\text{H}, \text{CH}$), 7.22 (s, 1H, CH). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3 /TMS): $\delta = 18.6, 31.1, 34.5, 43.6, 47.4, 48.4, 55.4, 55.5, 97.6, 100.4, 105.6, 110.2, 118.3, 126.8, 128.7, 136.9, 141.6, 154.5, 154.8, 159.0, 165.5, 175.4$.

5.5. OBTENCIÓN DE LAS ISOINDOLO[2,1-*a*]QUINOLINAS (**5a** - **5c**)

5.5.1. METODOLOGÍA GENERAL

Esquema 28. Obtención de las isoindolo[2,1-*a*]quinolinas (**5a** - **5c**).

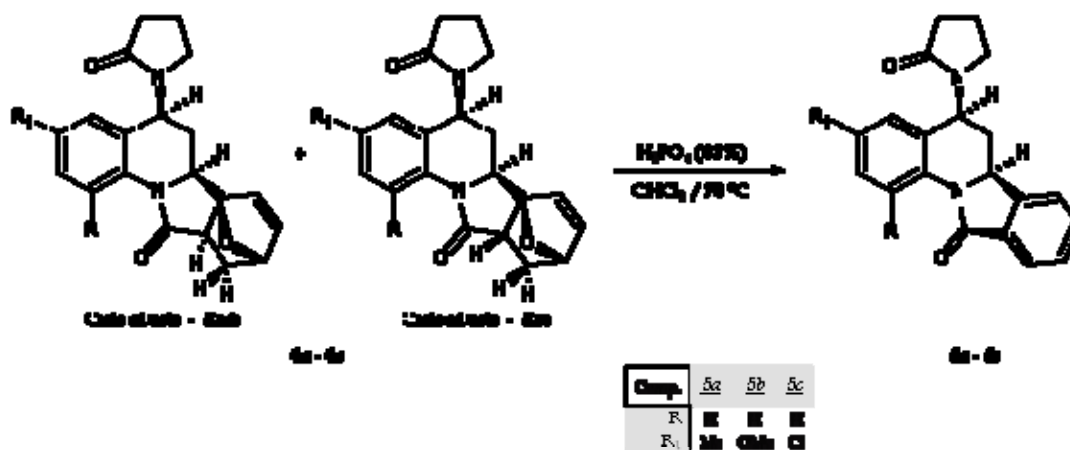
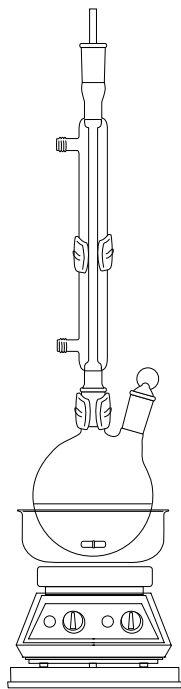


Figura 15. Montaje para la obtención de las isoindolo[2,1-*a*]quinolinas.



Las correspondientes hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-*a*]quinolinas **4a** - **4c** (1,00 mol) disueltas en cloroformo (CHCl₃), se enfriaron en baño de hielo y se adicionó gota a gota ácido fosfórico (H₃PO₄, 85%) (16,00 moles), luego se calentó la mezcla a 70 °C durante 5 horas (Fig. 15); el curso de la reacción fue controlado por CCF. Finalmente la mezcla de reacción fue neutralizada con NaOH (10%) y se extrajo con CHCl₃ (3x20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se retiró el disolvente por evaporación y se obtuvieron las isoindolo[2,1-*a*]quinolinas **5a** - **5c** (Esq. 28), que fueron purificados por cromatografía en columna sobre silica gel con aumento gradual de la polaridad usando mezclas de disolventes (éter de petróleo/AcOEt).

Los datos de los productos obtenidos se reportan a continuación:

5.5.1.1. 3-Metil-11-oxo-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isoindolo[2,1-*a*]quinolina (5a**).**

De 1,0 g (2,8 mmol) de la mezcla **4a** y 4,44 g (45,3 mmol, 2,6 mL) de H₃PO₄(85%) disueltos en 15 mL de CH₃Cl y calentados a 70 °C por 5 horas, se obtuvo 0,91 g (2,7 mmol, 95%) del producto **5a**. *P.f.* 205 - 206 °C, C₂₁H₂₀N₂O₂ (*P.m.* 332,39 g/mol). IR(KBr): 1678, 1287, 807 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): t_R = > 60,00 min., *m/z* : 232(M⁺, 5), 247(100), 246(59), 232(15), 218(5), 204(3), 191(1), 178(1), 115(5), 77(3), 51(2). ¹H-RMN [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ, J (Hz)]: 1.71 (q, J= 12.3, 1H, CH), 2.01 (m, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.51 (m, 2H, CH₂), 2.63 (ddd, J= 12.5, 6.3, 2.6, 1H, CH), 3.07 (t, J= 7.0, 2H, CH₂), 4.87 (dd, 12.3, 2.4, 1H, CH), 5.76 (dd, J= 12.0, 6.3, 1H, CH), 6.85 (s, 1H_{arom}), 7.14 (dd, J= 8.4, 2.0, 1H_{arom}), 7.46 (dd, J= 7.5, 0.8, 1H_{arom}), 7.50 (t, J= 7.4, 1H_{arom}), 7.59 (td, J= 7.5, 1.2, 1H_{arom}), 7.91 (d, J= 7.5, 1H_{arom}), 8.40 (d, J= 8.4, 1H_{arom}). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 18.2, 21.1, 31.2, 31.5, 42.3, 47.9, 58.1, 120.5, 212.8, 123.3, 124.2, 127.0, 128.8, 129.2, 132.1, 132.5, 134.0, 134.3, 143.6, 165.6, 175.8.

5.5.1.2. 3-Metoxi-11-oxo-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isoindolo[2,1-a]quinolina

(5b). De 0,9 g (2,4 mmol) de la mezcla **4b** y 4,10 g (41,8 mmol, 2,4 mL) de H₃PO₄(85%) disueltos en 15 mL de CH₃Cl y calentados a 70 °C por 3 horas, se obtuvo 0,86 g (2,5 mmol, 98%) del producto **5b**. *P.f.* 131 - 132 °C, C₂₁H₂₀N₂O₃ (*P.m.* 348,39 g/mol). IR(KBr): 1682, 1283, 810 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): t_R = > 60,00 min., *m/z* : 248(M⁺, 9), 263(100), 262(65), 248(18), 232(12), 220(10), 204(3), 191(6), 174(1), 115(2), 77(6), 51(2). **¹H-RMN** [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ, *J* (Hz)]: 1.69 (q, *J*= 12.3, 1H, CH), 1.99 (m, 2H, CH₂), 2.49 (m, 2H, CH₂), 2.62 (ddd, *J*= 12.4, 6.3, 2.5, 1H, CH), 3.08 (t, *J*= 7.0, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃), 4.85 (dd, *J*= 12.3, 2.3, 1H, CH), 5.75 (dd, *J*= 12.0, 6.3, 1H, CH), 6.59 (dd, *J*= 2.9, 0.9, 1H_{arom}), 6.89 (dd, *J*= 9.0, 2.6, 1H_{arom}), 7.46 (dd, *J*= 7.5, 0.5, 1H_{arom}), 7.49 (t, *J*= 7.5, 1H_{arom}), 7.57 (td, *J*= 7.5, 1.1, 1H_{arom}), 7.89 (d, *J*= 7.5, 1H_{arom}), 8.44 (d, *J*= 9.0, 1H_{arom}). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 18.2, 31.1, 31.4, 42.4, 48.1, 55.5, 58.1, 112.2, 113.5, 121.8, 121.9, 124.2, 125.1, 128.8, 130.2, 132.0, 132.5, 143.5, 156.4, 165.5, 175.8.

5.5.1.3. 3-Cloro-11-oxo-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isoindolo[2,1-a]quinolina (5c).

De 1,4 g (3,8 mmol) de la mezcla **4c** y 6,15 g (62,7 mmol, 3,6 mL) de H₃PO₄(85%) disueltos en 15 mL de CH₃Cl y calentados a 70 °C por 7 horas, se obtuvo 1,13 g (3,2 mmol, 84%) del producto **5c**. *P.f.* 233 - 234 °C, C₂₀H₁₇ClN₂O₂ (*P.m.* 352,81 g/mol). IR(KBr): 1684, 1288, 811 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): t_R = > 60,00 min., *m/z* : 252(M⁺ [Cl³⁵], 5), 267([Cl³⁵], 100), 266([Cl³⁵], 49), 232(15), 208(7), 176(3), 116(1), 77(5), 51(2). **¹H-RMN** [400 MHz, CDCl₃/TMS, δ, *J* (Hz)]: 1.72 (q, *J*=12.3, 1H, CH), 2.03 (m, 2H, CH₂), 2.51 (m, 2H, CH₂), 2.63 (ddd, *J*= 12.5, 6.2, 2.5, 1H, CH), 3.08 (m, 2H, CH₂), 4.90 (dd, *J*= 12.3, 2.4, 1H, CH), 5.79 (dd, *J*= 12.1, 6.2, 1H, CH), 7.03 (dd, *J*=2.4, 1.1, 1H_{arom}), 7.28 (ddd, *J*=8.9, 2.5, 0.8, 1H_{arom}), 7.48 (dd, *J*=7.5, 0.7, 1H_{arom}), 7.51 (t, *J*=7.4, 1H_{arom}), 7.61 (td, *J*=7.5, 1.1, 1H_{arom}), 7.90 (d, *J*=7.6, 1H_{arom}), 8.49 (d, *J*=8.9, 1H_{arom}). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 14.2, 18.1, 31.0, 42.3, 47.8, 58.0, 60.3, 121.9, 124.4, 125.5, 126.5, 128.6, 129.0, 129.7, 132.0, 132.5, 135.3, 143.4, 165.8, 175.8.

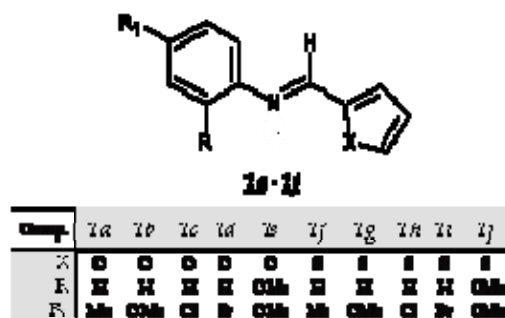
6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En el Laboratorio de Química Orgánica Biomolecular (LQOBio) de la Universidad Industrial de Santander (UIS), se viene desarrollando desde hace varios años, trabajos para la obtención de diferentes derivados tanto 1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos como quinolínicos, usando la reacción aza *Diels-Alder* mediante la técnica de multicomponentes (*one pot*) usando diversos sustratos; sin embargo, se ha encontrado que cuando uno de estos sustratos es el 2-furfuraldehído se hace necesario el aislamiento de las respectivas iminas para optimizar los resultados.

Por tal motivo, se procedió a sintetizar las aldiminas necesarias.

6.1. OBTENCIÓN DE LAS ALDIMINAS (1a - 1j)

Figura 16. Aldiminas sintetizadas.



Como ya se ha mencionado la obtención de iminas es un procedimiento que fue descrito por primera vez por *Hugo Schiff* hace más de un siglo y consiste en la condensación de aminas primarias con compuestos carbonílicos con la subsecuente eliminación de una molécula de agua, y cuyos productos llevan su nombre, *iminas* o *bases de Schiff*. Estas iminas se han convertido con el tiempo en una herramienta de amplio uso en la química orgánica, destacándose hoy en día como *azadienos* usados principalmente en la construcción de heterociclos nitrogenados de gran importancia tanto química como biológica.

Los rendimientos obtenidos para las iminas **1** (Fig. 16) se muestran en la tabla 1, destacándose y de gran importancia que la condensación entre las anilinas sustituidas fue un proceso altamente exitoso. Aunque esto era de esperarse,⁵⁶ debe resaltarse la optimización del proceso sintético, ya que antes se realizaba un reflujo en benceno anhidro y con las respectivas consecuencias que acarrea un calentamiento (formación de resinas), haciendo necesaria una destilación a presión reducida para eliminar dichos subproductos que aunque formados en muy baja proporción causaban inconvenientes al usarse en la siguiente etapa (obtención de 1,2,3,4-THQ), por lo tanto, al usar un disolvente de fácil eliminación e inmisible con el agua (otro subproducto de la reacción) se disminuía la posibilidad de formación de resinas por calentamiento excesivo, pues esta reacción es exotérmica.

Tabla 1. Resultados de las aldiminas **1**, sustratos iniciales

Comp.	Fórmula molecular	P. m. [g/mol]	Rend.* [%]
1a	C ₁₂ H ₁₁ NO	185,22	88**
1b	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂	201,22	100
1c	C ₁₁ H ₈ ClNO	205,64	96
1d	C ₁₁ H ₈ BrNO	250,09	99
1e	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃	231,24	97
1f	C ₁₂ H ₁₁ NS	201,28	98
1g	C ₁₂ H ₁₁ NOS	217,28	100
1h	C ₁₁ H ₈ ClNS	221,70	98
1i	C ₁₁ H ₈ BrNS	266,15	97
1j	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ S	247,31	98

(*) crudo (**) Destilado a presión reducida (*P.eb.* 95 °C.)

La pureza de la iminas **1a-1j** fue establecida solo por CCF; no había necesidad de utilizar una técnica instrumental porque la experiencia adquirida en el LQOBio por el autor en la preparación de este tipo de derivados imínicos, asegura la formación de las respectivas aldiminas, las cuales se usaron en la siguiente etapa.

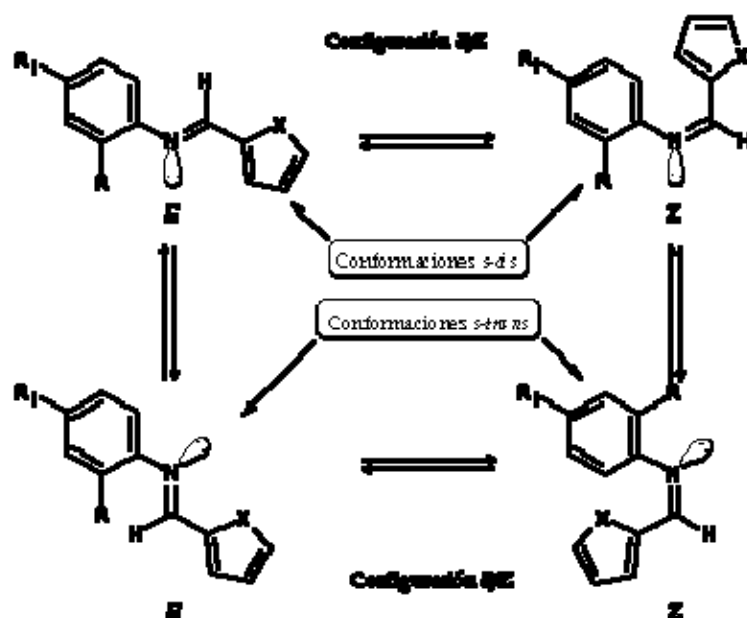
6.2. OBTENCIÓN DE LAS 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS (**2a - 2j**)

Habiendo obtenido las iminas (**1a - 1j**), las cuales pueden usarse como 2-azadienos cuando se forman complejos de coordinación entre metales y el nitrógeno de dichas iminas, pues con ello se aumentan las propiedades electrofílicas del anillo de benceno para que pueda usarse en una reacción de aza *Diels-Alder*, sin embargo esta reacción se constituye como una reacción *DA* de demanda inverasa de electrones debido al carácter electrodeficiente del dieno, en este caso el azadieno.

En primer lugar, cabe recordar que todas las aldiminas suelen existir en dos configuraciones *E* y *Z*, prefiriendo al isómero más estable, el *E*.

Segundo, así mismo se establece que para que la cicloadición ocurra el dieno (azadieno) debe poder adoptar la conformación *s-cis*. Sin embargo, las conformaciones *s-trans* de ambos isómeros *E/Z* parecen ser las más estables termodinámicamente. Estos equilibrios conformacionales y configuracionales suministran las conformaciones necesarias (*s-cis*) de los isómeros *E/Z* para que ocurra la cicloadición [4+2], estas epeculaciones se reflejan en el esquema 29.

Esquema 29. Posibles configuraciones de la iminas 1.



Por lo tanto, teniendo los dos isómeros *E/Z* y recordando las posibles aproximaciones del alqueno (en nuestro caso, la 1-vinil-2-pirrolidona), en principio se formarían cuatro enantioisómeros lo que se traduce en los dos esteroisómeros.

Al analizar el crudo de la cicloadición mediante CG-EM (como el mostrado por la 1,2,3,4-THQ 2e) se observó la presencia de dos picos (Fig. 17), cuyos fragmentogramas (Fig. 18) sugieren la presencia de isómeros (posiblemente esteroisómeros), pues el patrón de fragmentación es muy similar, confirmando la presunción hecha a partir de las configuraciones que pueden presentar las iminas 1.

Figura 17. Cromatograma del crudo de la 1,2,3,4-THQ 2e.

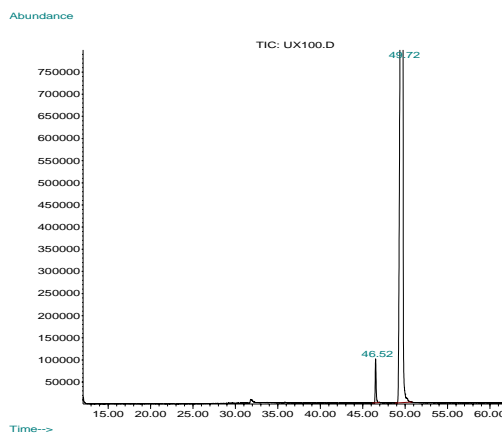
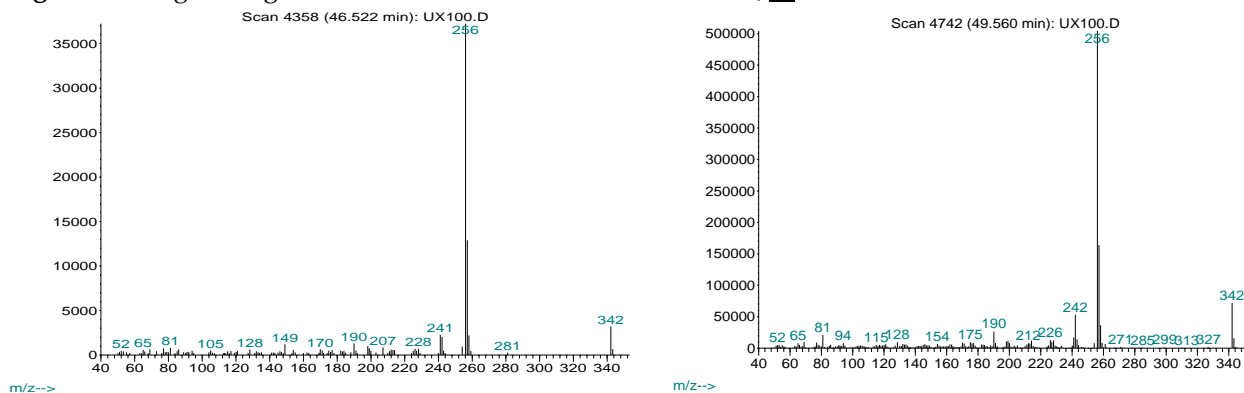


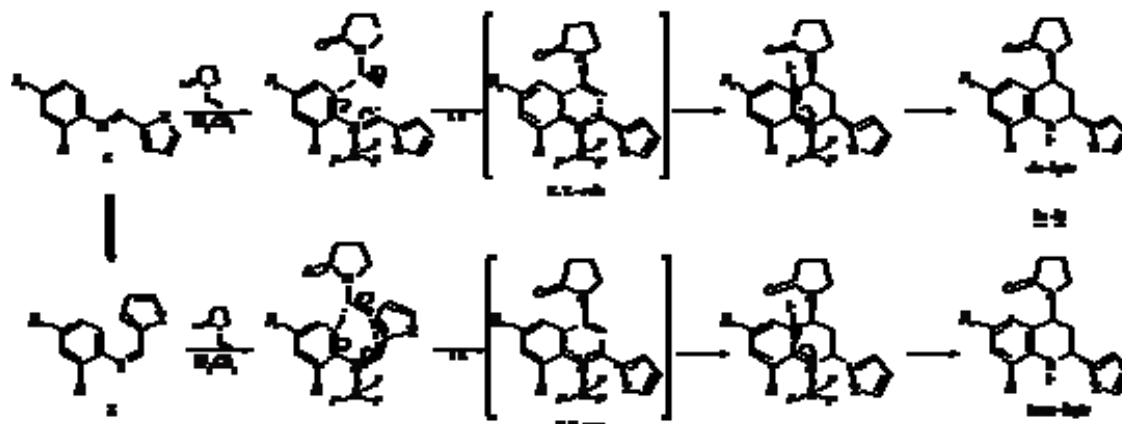
Figura 18. Fragmentogramas de los isómeros de las 1,2,3,4-THQ 2e.



De acuerdo con lo anterior, en el esquema 30 se muestra la posible explicación de la generación de los dos isómeros de las 1,2,3,4-THQ (2a - 2j) a partir de las iminas en configuración tanto *E* como *Z*, teniendo conformación *s-cis*.

A partir de este posible mecanismo se puede especular que el estado de transición (E. T.) *endo* se ve altamente favorecido por la presencia de electrones π en el sustituyente del dienófilo (la pirrolidona) que interactúan con los que están presentes tanto en el anillo de benceno como en el anillo pentacíclico (furano o tiofeno) conllevando a una mayor interacción secundaria de orbitales, con respecto al E. T. - *exo*. Esto se traduce en una disminución energética del E. T. - *endo* por lo que la reacción estará gobernada por un control cinético.

Esquema 30. Formación de los isómeros de las 1,2,3,4-THQ (2).



Todo lo anterior está en concordancia con los resultados obtenidos (Tabla 2) donde se aprecia claramente que uno de los isómeros se puede formar mayoritariamente por menor impedimento estérico.

Tabla 2. Resultados de las 1,2,3,4-Tetrahidroquinolinas (2a – 2j)

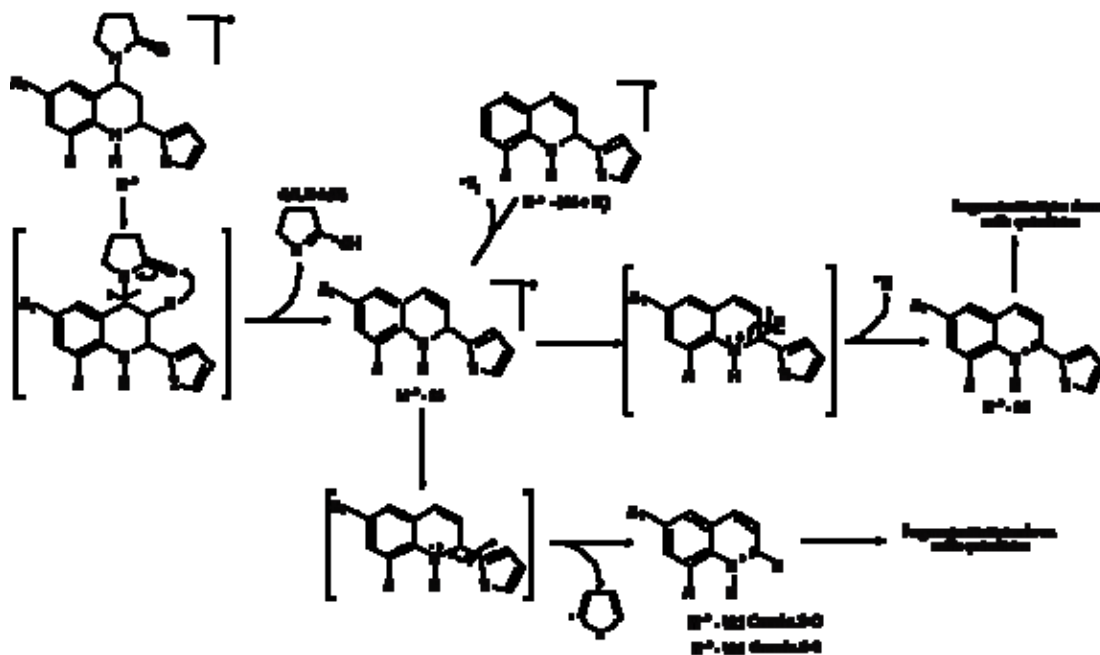
Comp.	Fórmula molecular	P. m. [g/mol]	P.f. [°C]	Rend.* [%]	I	Color	Bandas de absorción en el IR [cm ⁻¹]		
							Vib. T. N-H	Vib. T. C=O	Vib. T. C-N
<u>2a</u>	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	296,36	194	98	98	Blanco	3330	1670	1145
<u>2b</u>	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	312,36	165-6	95	96	Blanco	3353	1679	1116
<u>2c</u>	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₂	316,78	191-2	98	98	Blanco	3326	1672	1145
<u>2d</u>	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	361,23	205-6	96	98	Blanco	3328	1667	1108
<u>2e</u>	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄	342,38	178-9	98	97	Marrón	3392	1681	1153
<u>2f</u>	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ OS	312,43	204-5	100	98	Amarillo	3310 (d)	1670	1110
<u>2g</u>	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	328,43	209-10	99	98	Amarillo	3310 (d)	1671	1110
<u>2h</u>	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ OS	332,84	213-5	95	99	Amarillo	3346 (d)	1670	1123
<u>2i</u>	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂ OS	377,30	217	96	98	Blanco	3339	1673	1128
<u>2j</u>	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	358,45	214-5	95	98	Café claro	3392 (d)	1685	1108

(*) crudo ; (I) % del isomero mayoritario.

Como se mostró en el esquema 30, la última etapa en la obtención de las 1,2,3,4-THQ consiste en la destrucción del complejo de coordinación entre el ácido de Lewis (BF₃) y el nitrógeno azometínico, la cual se llevó a cabo en medio básico (Na₂CO₃), medio que a su vez favorece la enolización. Esto se observa por la aparición del N-H de amina secundaria, que el espectro infrarrojo de cada una de las tetrahidroquinolinas sintetizadas se muestra como una vibración de tensión entre 3300 – 3400 cm⁻¹ (ANEXOS I). También se analizaron dichos productos por espectrometría de masas (EM) donde se confirmó el peso correspondiente a la fórmula molecular condensada. Todos los fragmentogramas de las 1,2,3,4-THQ mostraron patrones característicos de fragmentación (ANEXOS II), exceptuando a las que contenían la función éter (-OCH₃), pues éstas presentan además la

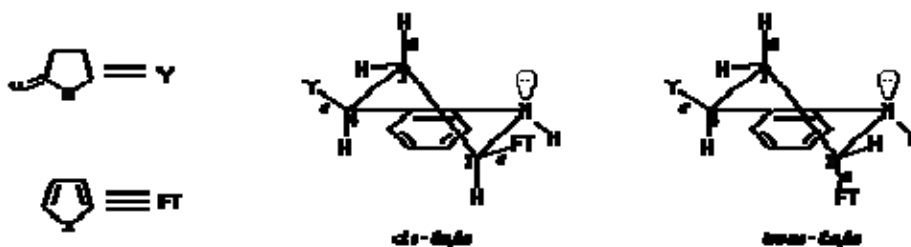
fragmentación característica de los éteres aromáticos. El resumen de la posible ruta de fragmentación de las 1,2,3,4-THQ (2a – 2j) se muestra en el esquema 31.

Esquema 31. Posible ruta de fragmentación de las 1,2,3,4-THQ (2a – 2j).



Aunque la CG-EM es una herramienta de análisis estructural muy útil; en este caso no es posible asegurar cual de los isómeros (Fig. 19) pertenece a cada fragmentograma. Sin embargo, se podría llegar a pensar que como el isómero *cis-2e,4e* es menos estable termodinámicamente hablando que el *trans-2a,4e* y por lo tanto, presentará una mayor fragmentación con respecto al otro isómero.

Figura 19. Isómeros formados de las 1,2,3,4-THQ, 2.



Finalmente y para estar seguros de la estructura propuesta para cada una de las 1,2,3,4-THQ (2a – 2j) así como de cual isómero se formó en mayor proporción, se realizaron análisis por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN, ^{13}C -RMN) (ANEXOS III) y en algunos casos experimentos bidimensionales (HH-

constantes de acoplamiento (J) pues valores mayores de 4 Hz sugieren un acoplamiento axial-axial con el protón 3-Ha. Por último, cabe notar que fue de gran ayuda un difractograma de rayos X realizado a un producto subsecuente (ver Fig. 30) que puede de alguna manera sugerir la estereoquímica de su precursor.

A continuación, se muestran los datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las 1,2,3,4-THQ (2a - 2j) sintetizadas, tabla 3 y tabla 4 respectivamente.

Tabla 3. Datos de ^1H -RMN de las 1,2,3,4-THQ (2a - 2j).

Comp.	Datos de ^1H -RMN (δ [ppm], multiplicidad, J [Hz])													
	Anillo de la 1,2,3,4-Tetrahidroquinolina							Anillo de Furano			Anillo de la 2-Pirrolidona			
	N-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-R ₁	7-H	8-R	3'-H	4'-H	5'-H	3''-H	4''-H	5''-H
<u>2a</u> *	4.01 s	4.60, dd $J_{2,3ax}=10.5$ $J_{2,3ec}=3-4$	2.11 m	5.64, dd $J_{4,3ax}=11.0$ $J_{4,3ec}=7.0$	6.65 s	-CH ₃ 2.19 s	6.84, d $J_{7,8}=8.0$	H 6.50, d $J_{8,7}=8.0$	6.24, d $J_{3',4'}=4.0$	6.33, dd $J_{4',5'}=3.0$ $J_{4',5'}=2.0$	7.37, dd $J_{5',6'}=2.0$ $J_{5',6'}=1.0$	2.49 m	2.01 m	3.19 dm
<u>2b</u> *	4.90 s	4.58, dd $J_{2,3ax}=11.0$ $J_{2,3ec}=3.0$	2.21 m	5.66, dd $J_{4,3ax}=11.5$ $J_{4,3ec}=6-7$	6.45, dd $J_{5,7}=2.5$ $J_{5,8}=1.0$	-OCH ₃ 3.70 s	6.65, dd $J_{7,8}=9.0$ $J_{7,5}=2.5$	H 6.55, d $J_{8,7}=8.0$	6.24, dd $J_{3',4'}=3.0$ $J_{3',5'}=1.0$	6.33, dd $J_{4',5'}=3.0$ $J_{4',5'}=2.0$	7.37, dd $J_{5',6'}=2.0$ $J_{5',6'}=1.0$	2.48 m	1.99 m	3.20 dm
<u>2c</u> *	4.14 s	4.64 m	2.21 m	5.62, t $J_{4,3ax}=9.0$ $J_{4,3ec}=9.0$	6.80, d $J_{5,7}=2.0$	-Cl	6.99, dq $J_{7,8}=8.0$ $J_{7,5}=2.5$ $J_{7,2}=1.0$	H 6.51, d $J_{8,7}=8.0$	6.25, d $J_{3',4'}=3.0$	6.35, dd $J_{4',5'}=3.0$ $J_{4',5'}=2.0$	7.38, dd $J_{5',6'}=2.0$ $J_{5',6'}=1.0$	2.50 m	2.03 m	3.21 dm
<u>2d</u>	4.19 s	4.62 m	2.19 m	5.61, t $J_{4,3ax}=9.1$ $J_{4,3ec}=9.1$	6.92, dd $J_{5,7}=2.2$ $J_{5,8}=1.1$	-Br	7.10, ddd $J_{7,8}=8.52$ $J_{7,5}=2.27$ $J_{7,2}=0.69$	H 6.45, d $J_{8,7}=8.5$	6.24, d $J_{3',4'}=3.2$	6.34, dd $J_{4',5'}=3.2$ $J_{4',5'}=1.8$	7.37, dd $J_{5',6'}=1.8$ $J_{5',6'}=0.8$	2.49 m	2.03 m	3.19 m
<u>2e</u> *	4.25 s	4.55, dd $J_{2,3ax}=11.0$ $J_{2,3ec}=3.0$	2.24 m	5.68, dd $J_{4,3ax}=11.0$ $J_{4,3ec}=7.0$	6.06, d $J_{5,7}=2.0$	-OCH ₃ 3.70 s	6.34, d $J_{7,5}=1-2$	-OCH ₃ 3.80 s	6.27, dd $J_{3',4'}=3.0$	6.34, d $J_{4',5'}=2.0$	7.37, dd $J_{5',6'}=1.0$ $J_{5',6'}=1.0$	2.48 m	1.98 m	3.20 dm
									Anillo de Tiofeno					
									3'-H	4'-H	5'-H			
<u>2f</u>	4.04 s	4.86, dd $J_{2,3ax}=10.8$ $J_{2,3ec}=2.9$	2.17 m	5.68, dd $J_{4,3ax}=11.6$ $J_{4,3ec}=6.5$	6.67 s	-CH ₃ 2.21 s	6.86, ddd $J_{7,8}=8.1$ $J_{7,5}=1.2$ $J_{7,2}=0.7$	H 6.50, d $J_{8,7}=8.08$	7.03, ddd $J_{3',4'}=3.5$ $J_{3',5'}=1.1$ $J_{3',NH}=0.5$	6.97, dd $J_{4',5'}=5.1$ $J_{4',5'}=3.5$	7.23, dd $J_{5',6'}=5.1$ $J_{5',6'}=1.2$	2.49 m	2.01 m	3.19 dm
<u>2g</u>	4.00 s	4.81, dd $J_{2,3ax}=11.1$ $J_{2,3ec}=2.5$	2.14 m	5.67, dd $J_{4,3ax}=11.6$ $J_{4,3ec}=6.4$	6.44, dd $J_{5,7}=2.8$ $J_{5,8}=0.8$	-OCH ₃ 3.69 s	6.66, dd $J_{7,8}=8.7$ $J_{7,5}=2.8$ $J_{7,2}=0.6$	H 6.54, d $J_{8,7}=8.67$	7.02, ddd $J_{3',4'}=3.5$ $J_{3',5'}=1.0$ $J_{3',NH}=0.5$	6.95, dd $J_{4',5'}=5.1$ $J_{4',5'}=3.5$	7.21, dd $J_{5',6'}=5.1$ $J_{5',6'}=1.2$	2.46 m	1.99 m	3.19 dm
<u>2h</u>	4.18 s	4.89, dd $J_{2,3ax}=10.7$ $J_{2,3ec}=3.1$	2.17 m	5.65, dd $J_{4,3ax}=11.6$ $J_{4,3ec}=6.4$	6.81, dd $J_{5,7}=2.3$ $J_{5,8}=1.1$	-Cl	7.00, ddd $J_{7,8}=8.5$ $J_{7,5}=2.4$ $J_{7,2}=0.7$	H 6.51, d $J_{8,7}=8.5$	7.04, ddd $J_{3',4'}=3.5$ $J_{3',5'}=1.0$ $J_{3',NH}=0.5$	6.97, dd $J_{4',5'}=5.1$ $J_{4',5'}=3.5$	7.24, dd $J_{5',6'}=5.1$ $J_{5',6'}=1.1$	2.50 m	2.03 m	3.21 dm
<u>2i</u>	4.27 s	4.85, dd $J_{2,3ax}=10.4$ $J_{2,3ec}=3.4$	2.15 m	5.63, t $J_{4,3ax}=11.3$ $J_{4,3ec}=6.6$	6.92, dd $J_{5,7}=2.2$ $J_{5,8}=1.1$	-Br	7.13, ddd $J_{7,8}=8.5$ $J_{7,5}=2.3$ $J_{7,2}=0.6$	H 6.45, d $J_{8,7}=8.5$	7.02, d $J_{3',4'}=3.4$	6.96, dd $J_{4',5'}=5.1$ $J_{4',5'}=3.5$	7.23, dd $J_{5',6'}=5.1$ $J_{5',6'}=1.2$	2.46 m	2.02 m	3.19 m
<u>2j</u>	4.34 s	4.78, dd $J_{2,3ax}=10.9$ $J_{2,3ec}=2.6$	2.19 m	5.71, dd $J_{4,3ax}=11.4$ $J_{4,3ec}=6.7$	6.07, d $J_{5,7}=2.2$	-OCH ₃ 3.70 s	6.34, d $J_{7,5}=2.5$	-OCH ₃ 3.79 s	7.05, ddd $J_{3',4'}=3.4$ $J_{3',5'}=1.1$ $J_{3',NH}=0.5$	6.97, dd $J_{4',5'}=5.1$ $J_{4',5'}=3.5$	7.23, dd $J_{5',6'}=5.1$ $J_{5',6'}=1.1$	2.46 m	1.99 m	3.19 dm

(*) Datos de las constantes de acoplamiento (J) medidos desde el espectro impreso.

Tabla 4. Datos de ^{13}C -RMN de las 1,2,3,4-THQ (2a - 2j).

Datos de ^{13}C -RMN (δ [ppm])																			
Comp.	Anillo de la 1,2,3,4-Tetrahydroquinolina											Anillo de Furano				Anillo de la 2-Pirrolidona			
	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	R	Ri	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	2''-C	3''-C	4''-C	5''-C
<u>2a</u>	49.7	31.1	47.7	119.0	127.1	127.8	128.9	142.7	115.4	---	20.5	155.2	105.3	110.1	141.9	175.7	31.3	18.2	42.2
<u>2b</u>	50.0	31.3	48.0	120.4	112.2	152.9	114.5	139.2	116.6	---	55.8	155.2	105.4	110.2	141.9	175.7	31.3	18.2	42.3
<u>2c</u>	49.6	30.7	47.5	120.6	126.3	123.2	128.3	143.6	116.4	---	---	154.6	105.7	110.3	142.1	175.8	31.2	18.2	42.2
<u>2d</u>	49.4	31.1	47.4	110.0	129.1	120.9	131.0	144.0	116.7	---	---	154.5	105.7	110.2	142.0	175.7	30.6	18.1	42.1
<u>2e</u>	49.7	31.4	48.0	119.6	101.7	152.6	98.0	147.9	129.4	55.5	55.8	155.4	105.4	110.1	141.9	175.7	31.5	18.3	42.4
											Anillo de Tiofeno								
											2'-C	3'-C	4'-C	5'-C					
<u>2f*</u>	52.2	36.3	48.1	119.0	127.0	142.9	123.8	126.6	115.3	---	20.5	146.9	124.2	127.9	128.9	175.7	31.3	18.2	42.2
<u>2g*</u>	52.3	36.1	48.2	120.3	112.0	152.8	114.3	123.7	116.3	---	55.7	146.8	124.1	126.5	139.3	175.6	31.2	18.1	42.2
<u>2h*</u>	52.0	35.7	47.9	120.6	126.3	143.8	124.4	123.3	116.3	---	---	146.2	124.2	126.7	128.2	175.8	31.1	18.1	4.2
<u>2i*</u>	51.8	35.5	47.8	110.1	144.2	120.9	131.0	124.3	116.6	---	---	146.1	124.1	126.6	129.0	175.7	31.1	18.1	42.1
<u>2j*</u>	52.1	36.4	48.4	123.8	101.7	152.6	98.0	147.7	119.6	55.4	55.7	146.9	124.1	126.5	129.0	175.6	31.3	18.2	42.3

(*) Asignaciones realizadas con base en desplazamientos teóricos y a los compuestos 2a - 2e.

Por todo lo anterior, se confirma que la cicloadición se llevó a cabo con éxito y se resalta nuevamente la alta estereoespecificidad de la reacción de *Diels-Alder*, pues se puede decir que el isómero que se formó en mayor proporción fue el *cis-2e,4e*.

Habiendo sintetizado las THQ necesarias se decidió hacer un pequeño estudio de su comportamiento químico en condiciones de oxidación.

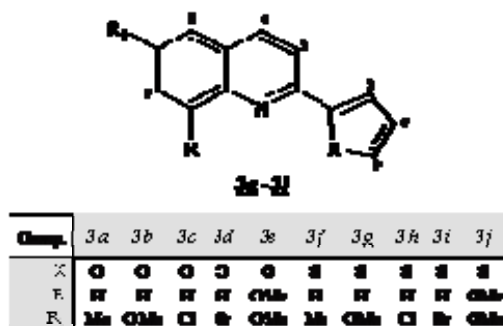
6.3. OBTENCIÓN DE LAS QUINOLINAS (3a - 3j)

Todas las 1,2,3,4-THQ (2a - 2j) fueron sometidas a diferentes condiciones de oxidación, entre las que se usó el DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-quinona) y el azufre elemental (S_8).

En condiciones suaves de oxidación (DDQ) no se obtuvo ningún producto de oxidación; sin embargo cuando se usó el azufre elemental (S_8) en condiciones térmicas (punto de fusión de las 1,2,3,4-THQ) se obtuvieron productos de oxidación inesperados.

Al analizar inicialmente los IR (ANEXOS I) de los productos purificados se apreciaba que las bandas aparecían casi exclusivamente en la zona aromática del espectro y destacándose la desaparición de la vibración de tensión del N-H (entre 3300 y 3400 cm^{-1}). Sin embargo, se apreciaba la desaparición de la vibración de tensión del C=O amida de la 2-pirrolidona en 1670 cm^{-1} , lo que sugería la posible pérdida de anillo pirrolidónico.

Figura 21. Quinolinas obtenidas en condiciones de oxidación con S₈.



El análisis por CG-EM confirmó las sospechas, pues los pesos moleculares de los productos **3a** - **3j** corresponden a las fórmulas moleculares condensadas sin el anillo pirrolidónico (Fig. 21). Además, los fragmentogramas (ANEXOS II) muestran una clara tendencia aromática como se aprecia en las figuras 22 y 23.

Figura 22. Fragmentograma de la quinolina **3a**.

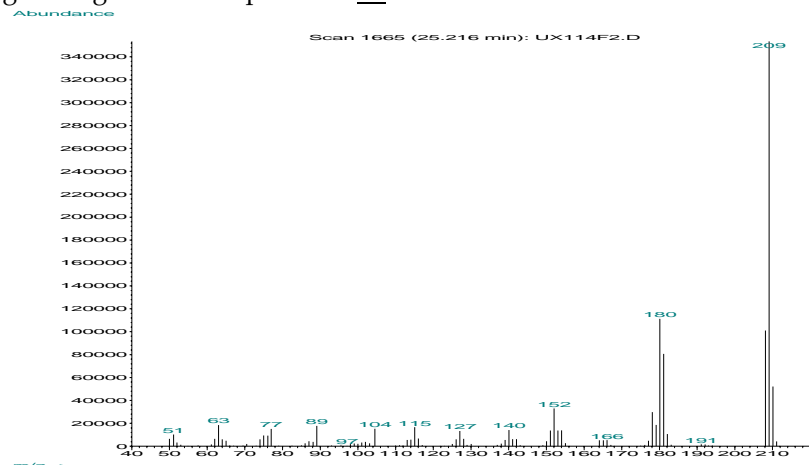
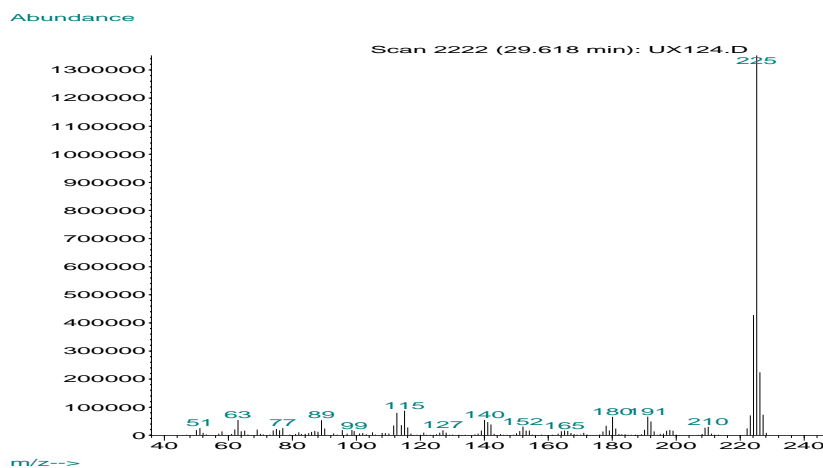


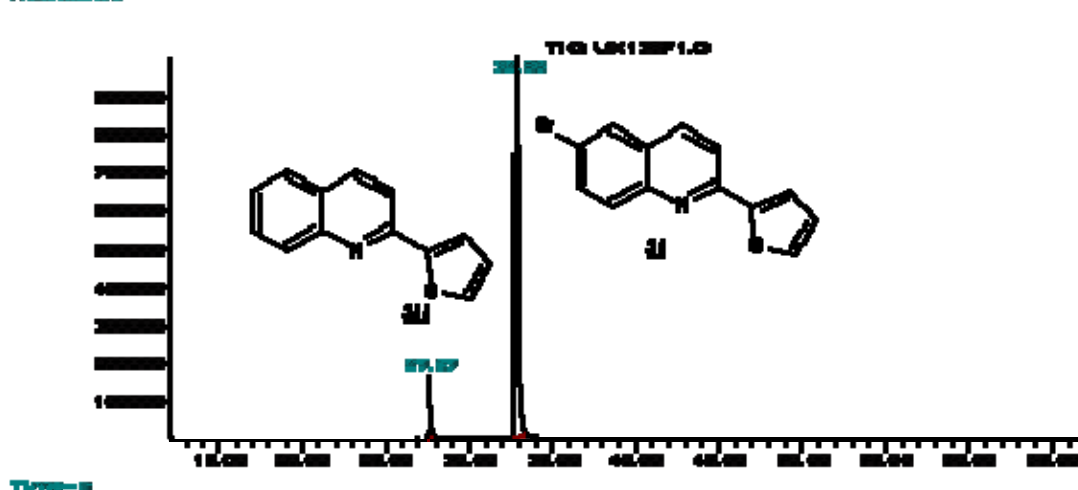
Figura 23. Fragmentograma de la quinolina **3f**.



De los anteriores fragmentogramas también se puede decir que las quinolinas **3a** - **3e** presentan fragmentación característica del anillo de furano y cuando está presente la función éter ($-OCH_3$), también se genera la fragmentación característica de éteres aromáticos.

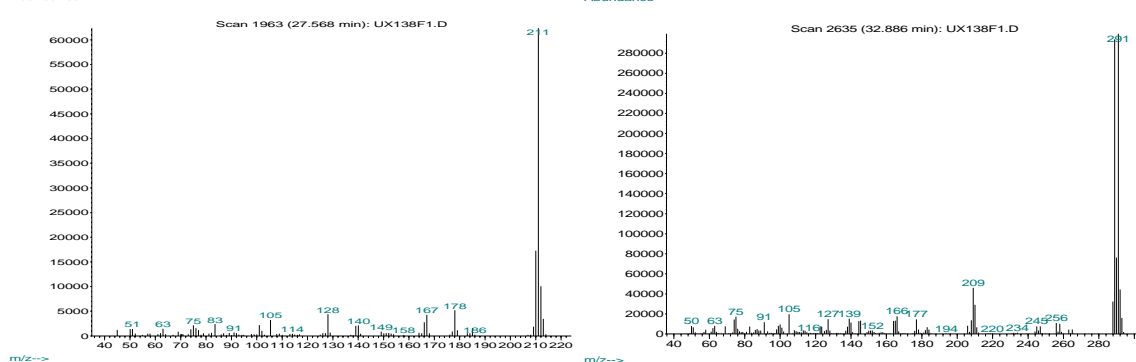
Un caso singular, fue el mostrado por la 1,2,3,4-THQ **2i** que al presentar un alto punto de fusión (217°C) con respecto a las de su misma familia, necesitó condiciones térmicas mayores, causando además una eliminación del átomo de bromo; posiblemente por las condiciones radicalarias que como ya se mencionó aumentaban con la temperatura. En consecuencia, se generaron tanto la quinolina **3i** y la quinolina **3ii** (sin el átomo de bromo en la posición 6-), esto se evidenció mediante CG-EM (Fig. 24).

Figura 24. Cromatograma de la mezcla obtenida a partir de la oxidación de la 1,2,3,4-THQ **2i**.



Según CG la relación del crudo obtenido es de 1:2 (**3ii** : **3i**). La ausencia del átomo de bromo fue confirmada por el peso molecular y por la relación isotópica de bromo presente en el ión molecular, que es 1:1 (Br^{79} : Br^{81}) (Fig. 25). No fue posible separar totalmente dicha mezcla.

Figura 25. Fragmentogramas de los compuestos **3ii** y **3i**.



A pesar del caso anterior, las quinolinas **3a** - **3j** (Fig. 21) se obtuvieron con altos rendimientos. Los respectivos resultados se muestran en la tabla 5:

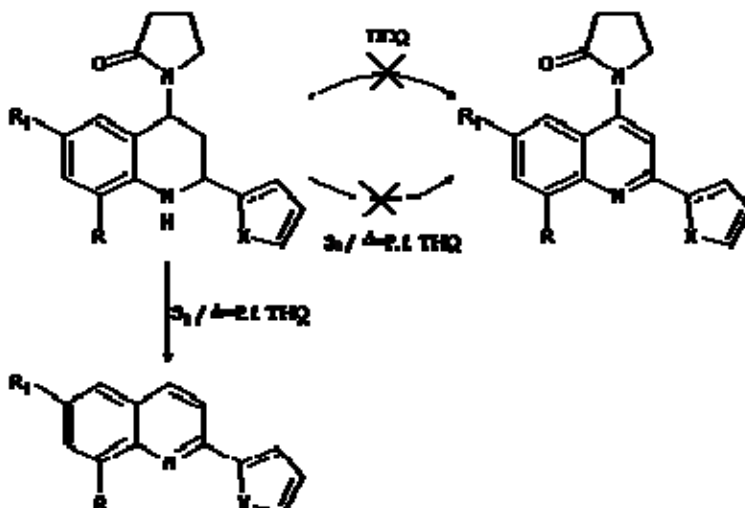
Tabla 5. Resultados de las Quinolinas (**3a** - **3j**)

Comp.	Fórmula molecular	P. m. [g/mol]	P.f. [°C]	Rend.* [%]	Color	Bandas de absorción en el IR [cm ⁻¹]			
						Vib. F.A. C-H en el plano	Vib. F. A. C-H Fuera del plano	Vib. T. A. C=C	Vib. T. C=N-
3a	C ₁₄ H ₁₁ NO	209,24	99	91	Amarillento	1011	825	1550	1598
3b	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂	225,24	131	75	Café claro	1018	830	1556	1597
3c	C ₁₃ H ₈ ClNO	229,66	83	91	Rosado	1008	826	1544	1598
3d	C ₁₃ H ₈ BrNO	274,11	113	88	Blanco	1008	825	1540	1597
3e	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃	255,26	123	95	Amarillo	1008	832	1559	1600
3f	C ₁₄ H ₁₁ NS	225,31	121	97	Blanco	1052	853	1553	1593
3g	C ₁₄ H ₁₁ NOS	241,30	144	96	Blanco	1024	834	1559	1593
3h	C ₁₃ H ₈ CINS	245,72	106	93	Blanco	1051	825	1546	1594
3i+3ii	---	---	---	63**	Amarillo	1056	823	1544	1592
3j	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂ S	271,33	119	95	Gris	1047	830	1563	1602

(*) Purificación por cromatografía en columna; (**) Mezcla 1:2 (**3ii** + **3i**).

Aunque se han descrito trabajos⁵⁷ que usan el azufre (S₈) como agente deshidrogenador y en consecuencia como agente oxidante; no se tiene certeza de dicho mecanismo y en especial hechos que ayuden a esclarecer lo que ha ocurrido en nuestro trabajo, que fue la pérdida del anillo de la 2-pirrolidona (Esq. 32).

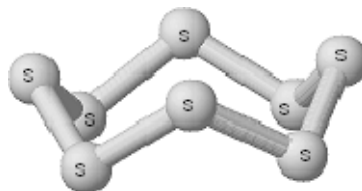
Esquema 32. Producto deseado y producto obtenido en la oxidación de las THQ.



⁵⁷ TITOUANI, S. L.; FADEL, F.; SOUFIAOUI, M.; AJAMAY, H. and MAZZAH, A. "Synthèse de nouveaux dérivés tétrahydroquinoléés et quinoléines via la réaction d'aza-Diels-Alder suivie d'aromatization" *En: Tetrahedron Lett.* Vol. 45 (2004); p. 5905 - 08.

Sin embargo, como se propuso en el esquema 31, las 1,2,3,4-THQ podrían experimentar la posible pérdida del anillo de la 2-pirrolidona, via rearrreglo *McLafferty*; pero claro, esto es en la condiciones del equipo de masas (EM) en el cual se pueden formar cationes, cation-radicales y radicales entre otras especies tanto reactivas como inestables. Por lo tanto, debemos entonces hacer algunos comentarios sobre el comportamiento del agente oxidante (azufre elemental, S₈).

Figura 26. Forma de corona del azufre S₈.



El azufre ortorómbico S₈ es el alótropo más estable y es un anillo en forma de corona (Fig. 26), que se descompone parcialmente cuando se calienta por encima de su punto de fusión. Otros estudios demuestran que tanto el azufre fundido, como el vapor de azufre contienen conformeros e isómeros de estas moléculas; quizás el isómero más citado del *ciclo-S₈* es la cadena diradical triplete (S₈^{••}), la cual es la iniciadora del bien conocido proceso de polimerización del azufre líquido (*ciclo-S₈ → cadena-S₈^{••} $\xrightarrow{+nS_8}$ S_{polímero}^{••}*) por encima de los 157 °C. Según estudios⁵⁸ la primera formación de radicales en el azufre fundido se da a 153 °C e incrementan su concentración con el aumento de la temperatura. Determinándose que la entalpia de formación de radicales es de 152 kJ mol⁻¹. Además se ha encontrado que el *ciclo-S₈* se descompone lentamente alrededor del punto de fusión (120°C) y se transforma parcialmente a otros anillos⁵⁹ que van desde S₆ hasta por lo menos S₃₅, además se forman pequeñas cantidades de azufre polimérico insoluble.

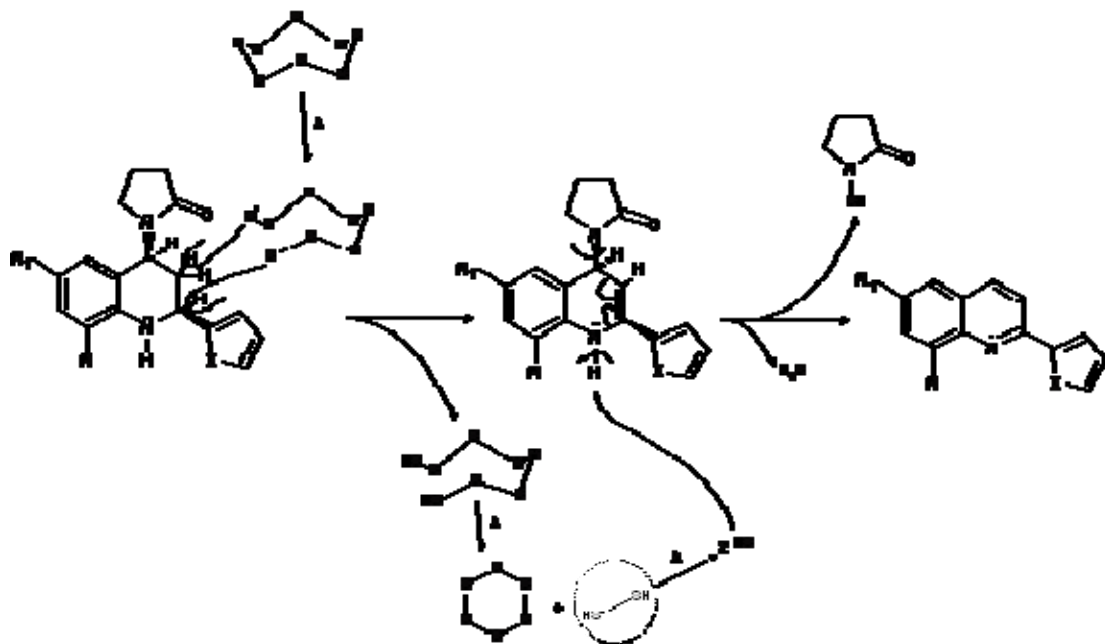
Pues bien, como se mencionó las temperaturas para la obtención de las quinolinas (2a - 2j) oscilaron en un rango de 180 - 230 °C asegurando que el azufre S₈ genere su estado diradicalario triplete (S₈^{••}) en una buena concentración, lo que significaría que también puede generar otros radicales favoreciendo a un mecanismos de aromatización similar al mostrado en el esquema 31.

Teniendo en cuenta que las reacciones que implican radicales son de alta complejidad, en el esquema 33 se muestra una posible ruta de aromatización.

⁵⁸ WONG, M. W.; STEUDEL, Y.; STEUDEL, R. "Novel species for the sulfur zoo: isomers of S₈" *En: Chem. Phys. Lett.* Vol. 364 (2002); p. 387-92.

⁵⁹ STEUDEL, H.; STRAUSS, L.; KOCH, L. "Quantitative HPLC Analysis Thermodynamics of Sulfur Melts" *En: Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* Vol. 24 (1985); p. 59-60.

Esquema 33. Posible ruta de aromatización de las 1,2,3,4-THQ via radicales.



Sin embargo, esta propuesta está sujeta a una gran especulación ya que el crudo de esta reacción no se pudo analizar directamente (por la presencia del azufre) y en consecuencia la formación de los subproductos no fue confirmada. Por lo tanto, el producto con el anillo pirrolidónico es una suposición, pero se cree que cualquiera de los productos que se pudieran formar a partir de este anillo sufrieron pirólisis, por el aspecto físico del crudo de la reacción.

Finalmente, el establecimiento de las estructuras de los compuestos 3a - 3j (excepto el 3i) se realizó mediante ^1H -RMN y ^{13}C -RMN (ANEXOS III).

En espectro de ^1H -RMN del producto 3c (Fig. 27) se puede apreciar a simple vista el carácter aromático de dicho producto pues todas las señales aparecen en la región aromática del espectro. De este espectro se puede resaltar la aparición de las señales en 7.76 y 7.99 ppm correspondientes a los protones 3-H y 4-H, con un claro comportamiento aromático. Así mismo, no se aprecian los protones metilénicos del anillo pirrolidónico, en la región alifática, confirmado la ausencia de dicho anillo. Lo anterior también es confirmado por su ^{13}C -RMN (Fig. 28) donde todos sus carbonos aparecen en la región aromática y no hay presencia del carbono carbonílico de la 2-pirrolidona, que generalmente aparece alrededor de 175 ppm.

Figura 27. Espectro de ^1H -RMN de la quinolina **3c**.

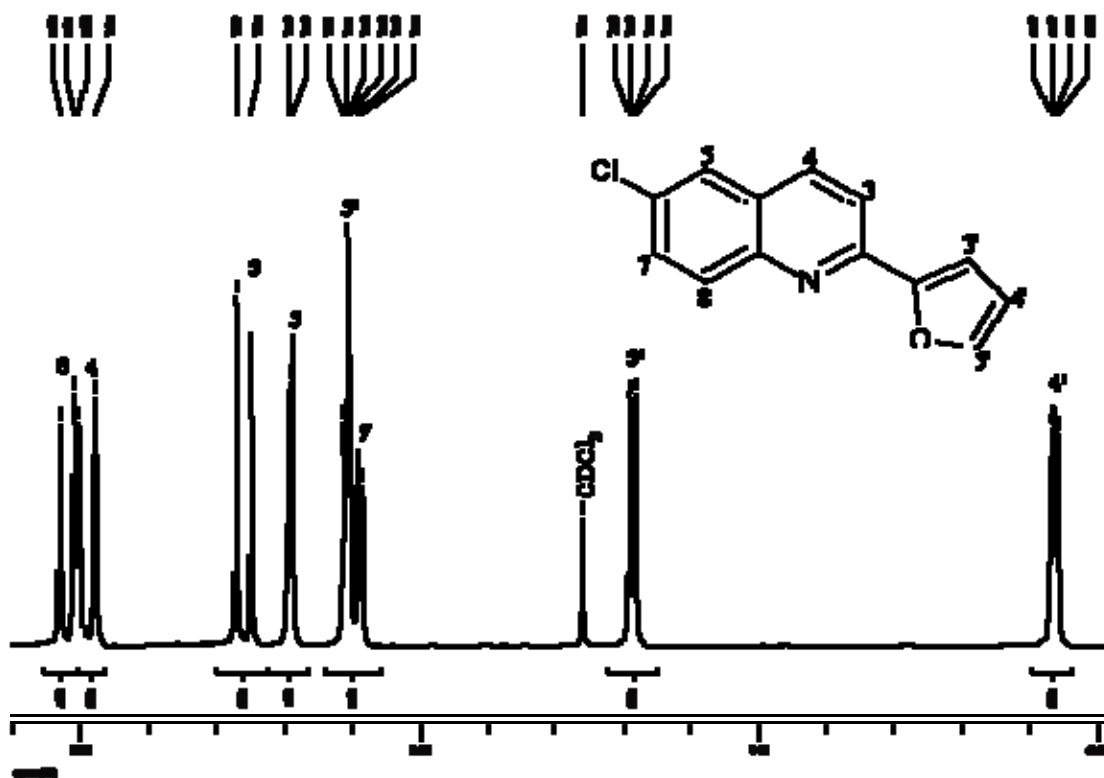
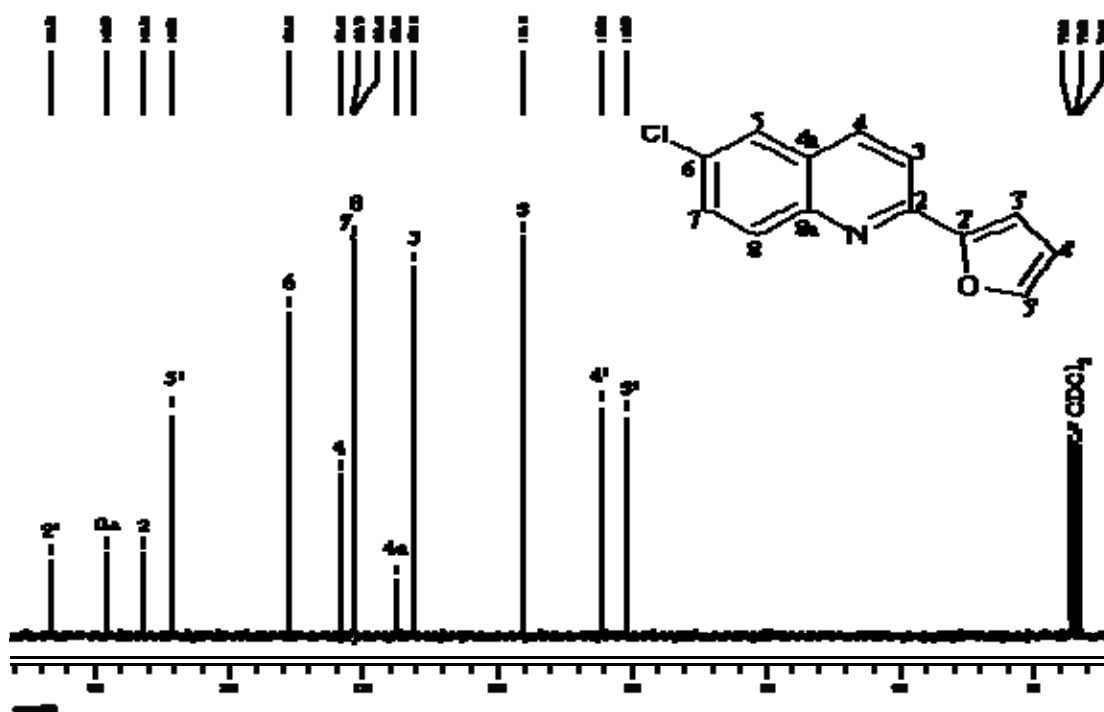


Figura 28. Espectro de ^{13}C -RMN de la quinolina **3c**.



Todos los datos de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ de las quinolinas **3a** – **3h** y **3j** sintetizadas se reportan en las tablas 6 y 7, respectivamente.

Tabla 6. Datos de $^1\text{H-RMN}$ de las quinolinas **3a** – **3h** y **3j**.

Datos de $^1\text{H-RMN}$ (δ [ppm], multiplicidad, J [Hz]) en CDCl_3										
Comp.	Anillo Quinolínico						Anillo de Furano			
	3-H	4-H	5-H	6-R ₁	7-H	8-R	3'-H	4'-H	5'-H	
3a	7.75, d $J_{3,4}=8.6$	8.04, d* $J_{4,3}=8.4$	7.51 s	-CH ₃ 2.51 s	7.52, dd $J_{7,8}=-7.5$ $J_7=1.8$	-H 8.02, d* $J_{8,7}=7.8$	7.17, dd $J_{3',4'}=3.4$ $J_{3',5'}=0.6$	6.57, dd $J_{4',3'}=3.4$ $J_{4',5'}=1.8$	7.60, dd $J_{5',4'}=1.7$ $J_{5',3'}=0.7$	
3b	7.77, d $J_{3,4}=8.6$	8.05, d* $J_{4,3}=8.3$	7.05, d $J_{5,7}=2.8$	-OCH ₃ 3.93 s	7.36, dd $J_{7,8}=9.2$ $J_{7,5}=2.8$	-H 8.02, d* $J_{8,7}=9.0$	7.13, dd $J_{3',4'}=3.4$ $J_{3',5'}=0.7$	6.57, dd $J_{4',3'}=3.4$ $J_{4',5'}=1.8$	7.60, dd $J_{5',4'}=1.7$ $J_{5',3'}=0.7$	
3c	7.76, d $J_{3,4}=8.7$	7.99, d $J_{4,3}=8.8$	7.69, d $J_{5,7}=2.3$	-Cl	7.59, dd $J_{7,8}=-9.0$ $J_{7,5}=2.4$	-H 8.02, d $J_{8,7}=9.0$	7.18, dd $J_{3',4'}=3.4$ $J_{3',5'}=0.7$	6.56, dd $J_{4',3'}=3.4$ $J_{4',5'}=1.8$	7.60, dd $J_{5',4'}=-1.9$ $J_{5',3'}=0.8$	
3d	7.76, d $J_{3,4}=8.7$	7.99, d $J_{4,3}=8.7$	7.87, d $J_{5,7}=2.2$	-Br	7.73, dd $J_{7,8}=9.0$ $J_{7,5}=2.2$	-H 7.95, d $J_{8,7}=9.0$	7.19, dd $J_{3',4'}=3.5$ $J_{3',5'}=0.7$	6.57, dd $J_{4',3'}=3.5$ $J_{4',5'}=1.8$	7.61, dd $J_{5',4'}=1.7$ $J_{5',3'}=0.7$	
3e	7.77, d $J_{3,4}=8.6$	7.98, d $J_{4,3}=8.6$	6.61, d $J_{5,7}=2.5$	-OCH ₃ 3.89 s	6.69, d $J_{7,5}=2.5$	-OCH ₃ 4.03 s	7.14, dd $J_{3',4'}=3.4$ $J_{3',5'}=0.4$	6.53, dd $J_{4',3'}=3.4$ $J_{4',5'}=1.8$	7.56, dd $J_{5',4'}=1.8$ $J_{5',3'}=0.7$	
							Anillo de Tiofeno			
	3'-H	4'-H	5'-H							
3f	7.73, d $J_{3,4}=8.6$	8.01, d* $J_{4,3}=8.2$	7.51 s	-CH ₃ 2.51 s	7.52, dd $J_{7,8}=-8.1$ $J_7=1.9$	-H 7.99, d* $J_{8,7}=7.3$	7.44, dd $J_{3',4'}=5.0$ $J_{3',5'}=1.0$	7.14, dd $J_{4',3'}=5.0$ $J_{4',5'}=3.7$	7.69, dd $J_{5',4'}=3.7$ $J_{5',3'}=1.0$	
3g	7.74, d $J_{3,4}=8.6$	8.01, d $J_{4,3}=8.8$	7.04, d $J_{5,7}=2.8$	-OCH ₃ 3.92 s	7.35, dd $J_{7,8}=9.2$ $J_{7,5}=2.8$	-H 7.98, d $J_{8,7}=9.4$	7.42, dd $J_{3',4'}=5.0$ $J_{3',5'}=1.1$	7.14, dd $J_{4',3'}=5.0$ $J_{4',5'}=3.7$	7.67, dd $J_{5',4'}=3.7$ $J_{5',3'}=1.1$	
3h	7.79, d $J_{3,4}=8.7$	8.00, d* $J_{4,3}=7.7$	7.73, d $J_{5,7}=2.3$	-Cl	7.61, dd $J_{7,8}=9.0$ $J_{7,5}=2.3$	-H 8.02, d* $J_{8,7}=8.1$	7.48, dd $J_{3',4'}=5.0$ $J_{3',5'}=1.1$	7.15, dd $J_{4',3'}=5.0$ $J_{4',5'}=3.7$	7.71, dd $J_{5',4'}=3.7$ $J_{5',3'}=1.1$	
3j	7.73, d $J_{3,4}=8.6$	7.96, d $J_{4,3}=8.6$	6.61, d $J_{5,7}=2.5$	-OCH ₃ 3.89 s	6.69, d $J_{7,5}=2.5$	-OCH ₃ 4.04 s	7.40, dd $J_{3',4'}=5.0$ $J_{3',5'}=1.1$	7.11, dd $J_{4',3'}=5.0$ $J_{4',5'}=3.7$	7.67, dd $J_{5',4'}=3.7$ $J_{5',3'}=1.1$	

Tabla 7. Datos de $^{13}\text{C-RMN}$ de las quinolinas **3a** – **3h** y **3j**.

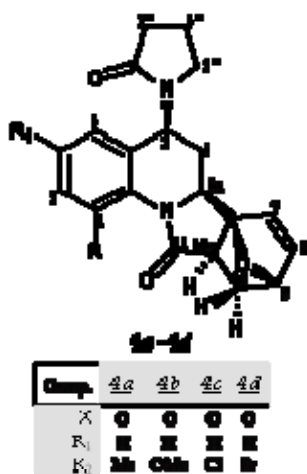
Datos de $^{13}\text{C-RMN}$ (δ [ppm]) en CDCl_3															
Comp.	Anillo Quinolínico										Anillo de Furano				
	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	R ₁	R	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C
3a	146.6	117.4	135.9	127.1	126.4	136.0	132.0	129.0	148.2	-CH ₃ 21.5	H	153.7	109.5	112.0	143.8
3b	146.9	117.7	135.3	128.1	105.2	157.6	122.4	130.8	144.0	-OCH ₃ 55.5	H	153.8	109.0	112.0	143.6
3c	146.3	118.1	131.6	127.5	126.1	135.5	130.7	130.6	149.0	-Cl	H	153.2	110.3	112.2	144.2
3d	146.6	118.1	135.4	128.0	129.5	119.8	133.1	130.9	149.2	-Br	H	153.2	110.4	112.2	144.2
3e	145.8	118.3	135.3	128.7	96.9	156.1	101.4	158.1	136.4	-OCH ₃ 55.4	-OCH ₃ 56.0	153.7	109.0	111.9	143.3
											Anillo de Tiofeno				
	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C											
3f	145.5	117.5	135.8	127.1	126.3	135.9	131.9	128.9	151.4	-CH ₃ 21.5	H	146.5	125.4	127.9	128.1
3g	150.1	117.9	135.3	128.1	105.2	157.5	122.2	130.7	144.0	-OCH ₃ 55.5	H	145.5	125.0	127.8	127.9
3h	146.4	118.4	130.7	127.6	126.1	135.6	131.6	130.6	152.5	-Cl	H	144.9	126.1	128.1	128.9
3j	149.1	119.5	135.4	128.8	96.9	156.1	101.6	158.0	136.4	-OCH ₃ 55.4	-OCH ₃ 56.1	145.5	124.8	127.5	127.8

De igual forma se procedió a usar el anillo de furano presente en las THQ sintetizadas, como un dieno en la reacción DA intramolecular.

6.4. OBTENCIÓN DE LOS ADUCTOS HEXAHIDRO-6b,9-OXAISOINDOLO[2,1-a]QUINOLÍNICOS (4a - 4e)

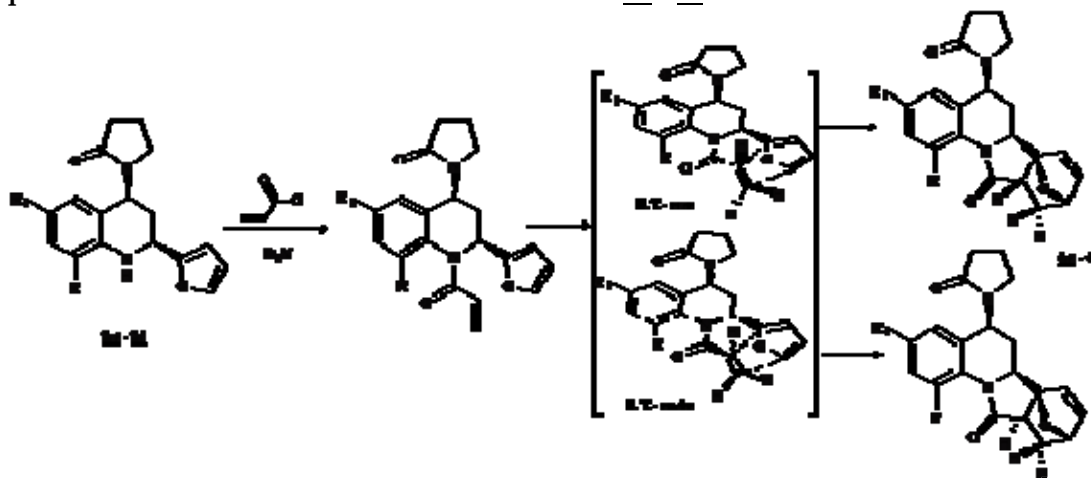
Como ya se ha mencionado el anillo de furano a pesar de tener carácter aromático, también se comporta como un dieno. Por lo tanto, como se pretendía usar las 1,2,3,4-THQ (2a - 2e) en la reacción de *Diels-Alder* intramolecular hacía falta incluir en la estructura de las THQ un fragmento dienófilo, teniendo en cuenta las características que debe cumplir dicho fragmento para facilitar la reacción. Es así que las 1,2,3,4-THQ obtenidas fueron N-aciladas con cloruro de acrililo en presencia de trietilamina, para que ocurriera la formación de los cicloaductos 4a - 4e (Fig. 29) mediante cicloadición intramolecular *Diels-Alder* del furano y recordando que el isómero mayoritario de las THQ precursoras es el *cis-2e,4e* lo que de algún modo nos ayudará a establecer la estereoquímica del producto.

Figura 29. Aductos hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolínicos (4a - 4d)



Como se aprecia en el esquema 34, nuevamente se ve favorecido el E. T. - *endo* que será estabilizado mediante interacciones orbitales secundarias entre los electrones π del carbonilo y los del anillo de furano; así mismo, la configuración planar de dicho carbonilo al igual que la del doble enlace (dienófilo) incrementan la probabilidad de un acercamiento en planos paralelos o cuasi paralelos, condición muy importante para que ocurra la reacción de DA. Sin embargo, para este caso y aunque se pueden formar los dos isómeros (*endo* y *exo*), no es necesario aislarlos por separado ya que el producto de la siguiente etapa genera el mismo producto independientemente de cual isómero se use.

Esquema 34. Obtención de los isómeros de los aductos 4a - 4e.



Los resultados de la cicloadición intramolecular DA de las 1,2,3,4-THQ 2a - 2d, se muestran en la tabla 8. En esta tabla se muestran además algunas bandas características de los espectros de IR (ANEXOS I), no obstante el IR no da mucha información pues la vibración de tensión del éter cíclico se confunde cuando hay presencia de la función amida en la molécula, que es nuestro caso y por lo tanto fue asignada la banda presente en la región de 1681-1686 cm^{-1} a la vibración de tensión del carbonilo.

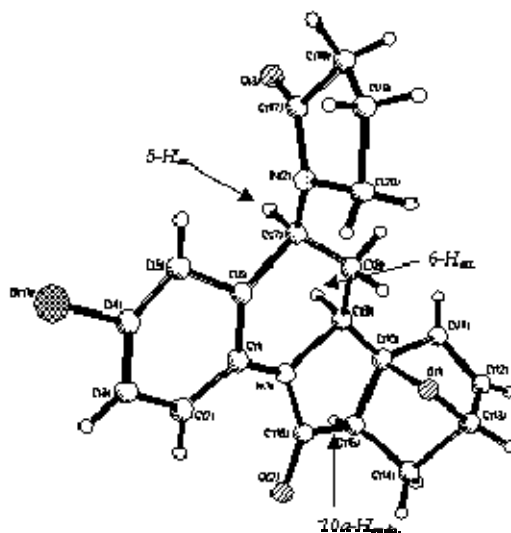
Tabla 8. Resultados de los Aductos Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolínicos 4a - 4e.

Comp.	Fórmula molecular	P. m. [g/mol]	Rend.* [%]	Color	Bandas de absorción en el IR [cm^{-1}]		
					Vib. T. C=O	Vib. T. C=C <i>cis</i>	Vib. T. C-O-C
<u>4a</u>	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	350,41	82	Amarilo	1681	1611	1073
<u>4b</u>	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$	366,41	60	Amarilo	1682	1621	1074
<u>4c</u>	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$	370,82	87	Amarillo	1686	1593	1072
<u>4d</u>	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3$	415,28	72	Amarillo	1684	1589	1074
<u>4e</u>	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$	396,43	90**	Café claro	1684	1616	1079

(*) crudo (**)crudo correspondiente a la 1,2,3,4-THQ acilada según RMN

Como ya se mencionó aunque se ve favorecida la formación de isómero *endo* (respecto al protón 10a, Fig. 29), también se forma el *exo*, pero en menor proporción. Para confirmar lo antes dicho se separó el isómero mayoritario del aducto 4d por cristalización y se analizó mediante Difracción de Rayos X (Fig. 30) obteniéndose el siguiente resultado:

Figura 30. Rayos X del isómero *endo* del aducto 4d.



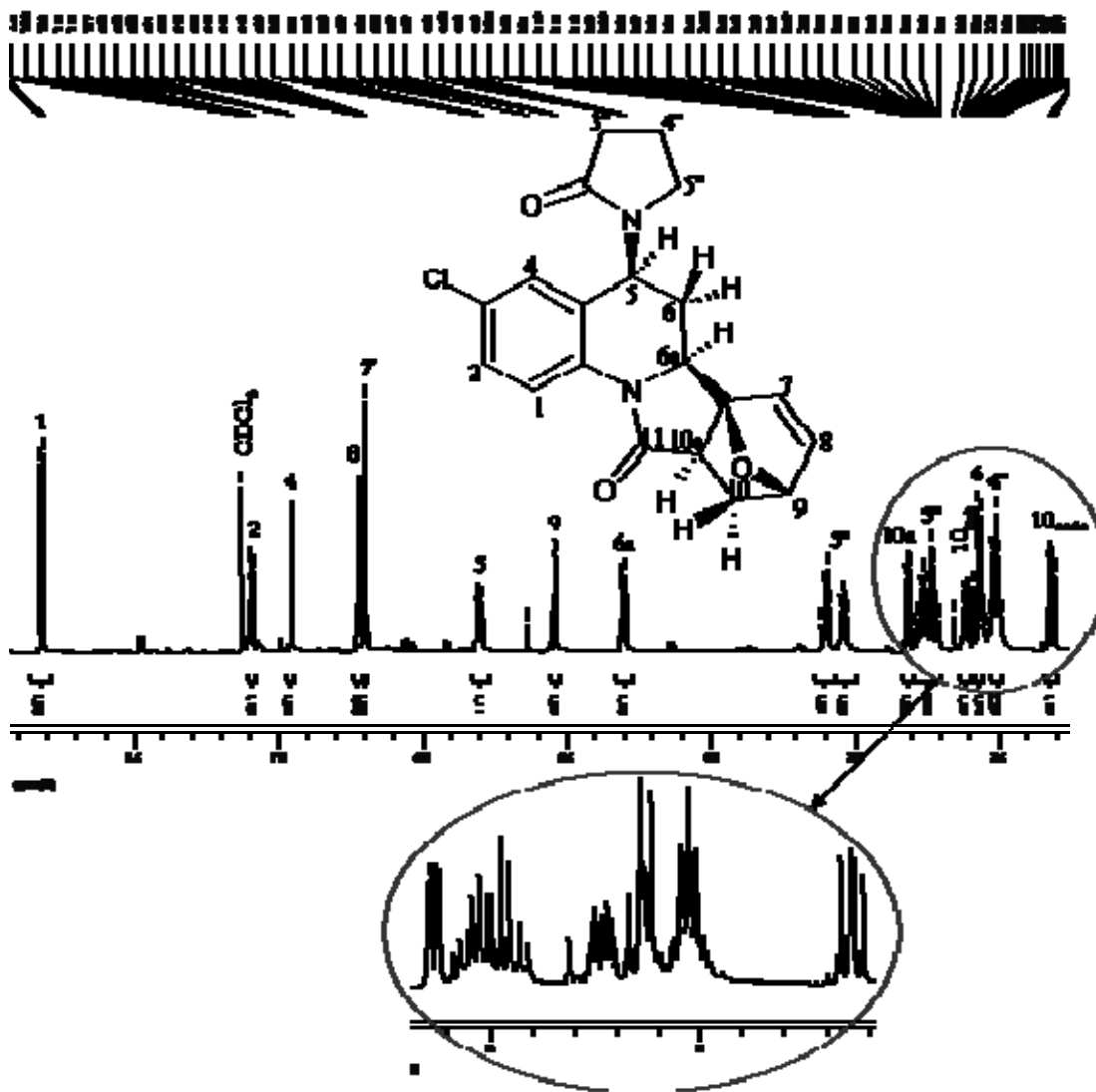
Como se muestra en la figura anterior, el aducto 4d corresponde al isómero *endo* (con respecto al protón 10a) confirmando nuevamente el análisis hecho desde la teoría. Así mismo, este resultado nos confirma indirectamente la estereoquímica asignada a las 1,2,3,4-THQ (2a - 2j) pues se destaca la posición *pseudo-axial* tanto del protón 5-H como la del 6a-H. Este resultado también servirá para inferir la estereoquímica de los productos 5, de los cuales se discutirá en la sección 6.5.

Cabe resaltar que este tipo de productos no fue posible analizarlos por CG-EM, pues se retienen en la columna cromatográfica del equipo.

Sin embargo, todas las estructuras de los aductos 4a - 4e fueron corroboradas por ^1H -RMN, ^{13}C -RMN (ANEXOS III) y técnicas bidimensionales tales como: HH-COSY y HMQC.

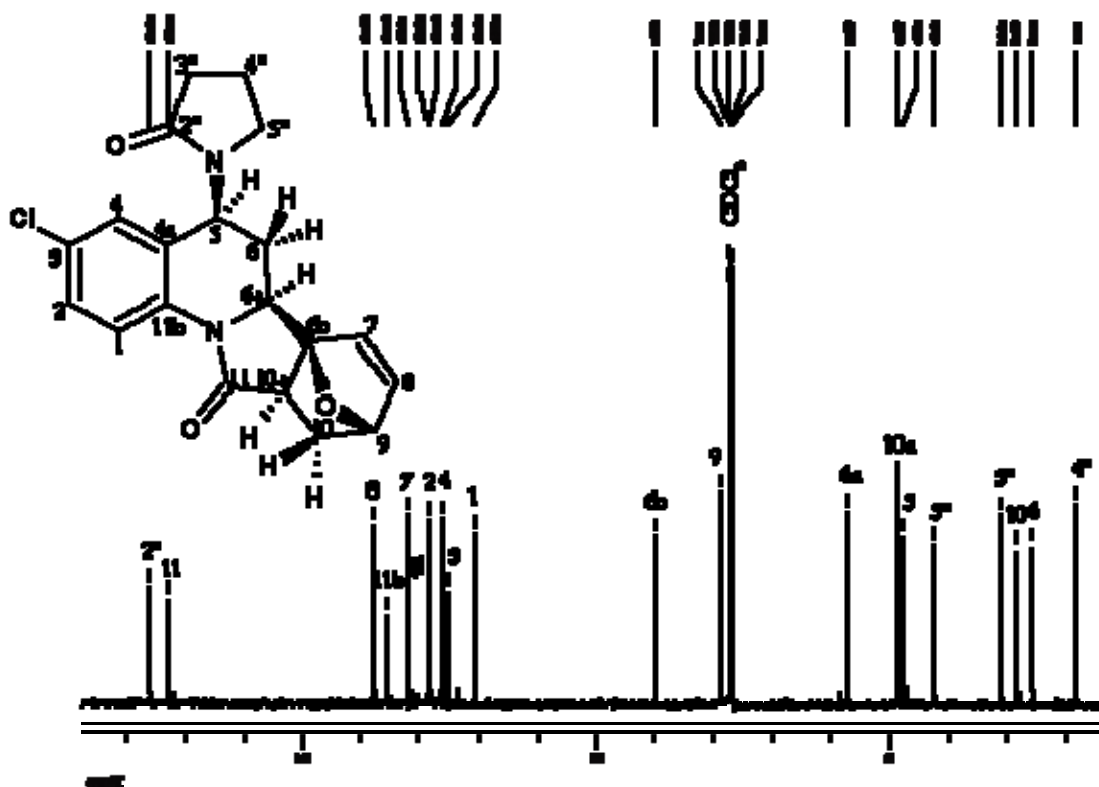
En el espectro de ^1H -RMN del producto 4c (Fig. 31) se aprecia la desaparición de las señales correspondientes al anillo del furano, al igual que la correspondiente al N-H. También y con ayuda del método de DRX se puede afirmar que la señal del protón 10a- H_{endo} aparece a 2.63 ppm como una doble dobleta (dd) cuyas constantes de acoplamiento ($J = 8.7$ y 3.3 Hz) sugieren un acoplamiento *endo-exo* y *endo-endo*, respectivamente. Así mismo, los protones diasterotópicos 10- H_{exo} y 10- H_{endo} se aprecian a 2.23 (m) y 1.64 (dd) ppm. La doble dobleta generada por el protón 10- H_{endo} se debe al acoplamiento con el protón 10a- H_{endo} ($J = 8.7$ Hz) y con el 10- H_{exo} . De igual forma que el multiplete generado por el acoplamiento extra con el protón 9-H ($J = 4.5$ Hz). También se aprecian las señales de los protones 7-H y 8-H a 6.39 y 6.44 ppm cuya constante de acoplamiento ($J = 5.8$ Hz) confirman su conformación *cis*.

Figura 31. Espectro de ^1H -RMN del aducto 4c.



En el espectro de ^{13}C -RMN del producto 4c (Fig. 32) también aparecen todas las señales correspondientes a la molécula deseada y donde se aprecia las dos señales en campo bajo pertenecientes a los dos $\text{C}=\text{O}$ amida de la molécula.

Figura 32. Espectro de ^{13}C -RMN del aducto 4c.



Un caso particular fue el exhibido por el producto 4e, ya que no correspondió al producto esperado. Aunque en su espectro de ^1H -RMN (Fig. 33) no se muestra la señal del protón (N-H), lo que indica si hubo acilación de la THQ 2e, también se observan las señales correspondientes al anillo de furano a 6.41, 6.20 y 6.10 ppm. Este hecho induce a pensar que la cicloadición no se llevó a cabo. Además la no duplicación de señales pertenecientes al isómero *exo* mostrada por los otros crudos indica la formación de un solo producto, es decir la THQ acilada. Una prueba de que la cicloadición no se llevó a cabo es la presencia en campo alto de las señales exclusivas de los protones metilénicos y metínicos, 14 en total. Esta evidencia es corroborada por el espectro de ^{13}C -RMN (Fig 34) donde se muestran los únicamente los carbonos alifáticos pertenecientes a la 1,2,3,4-THQ 2e acilada.

Pero quizás, la confirmación de que la cicloadición no se llevó a cabo es la presencia de los protones del fragmento acrílico a 6.34 (H_C), 6.09 (H_A) y 5.50 (H_B) ppm, corroborado por su constantes de acoplamiento: H_A ($J_{\text{AC}}=16.9$ y $J_{\text{AB}}=10.2$ Hz), H_B ($J_{\text{BC}}=1.9$ y $J_{\text{BA}}=10.2$ Hz) y H_C ($J_{\text{CA}}=16.8$ y $J_{\text{CB}}=1.9$ Hz), que la 1,2,3,4-THQ 2e solamente se aciló, después de cambiar varias condiciones de reacción más drásticas.

Figura. 33. Espectro de ^1H -RMN del producto 4e.

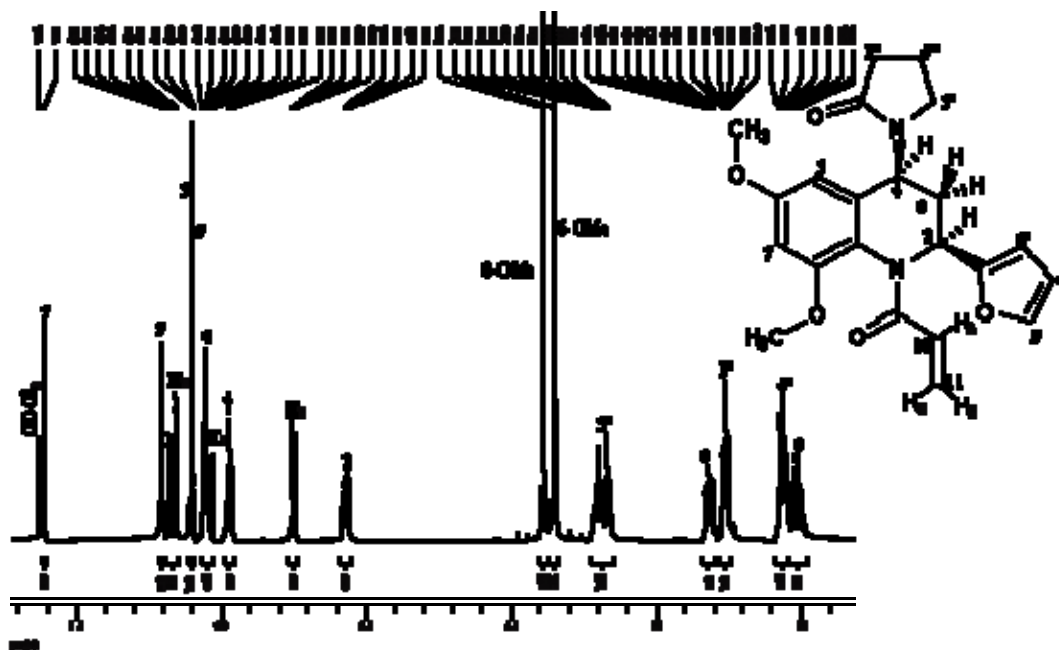
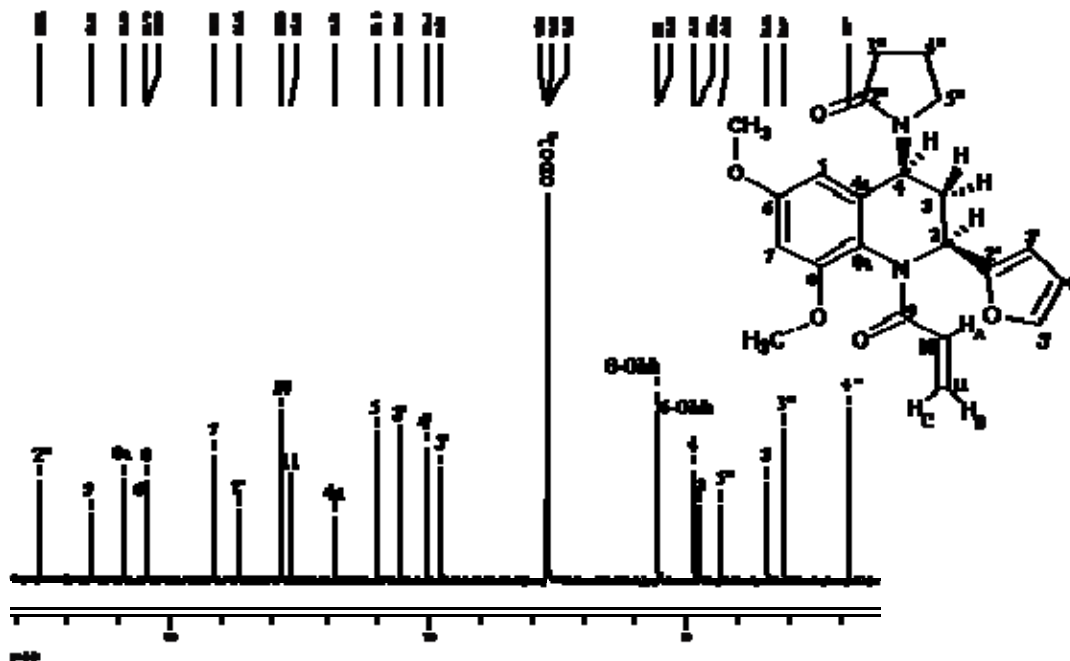


Figura 34. Espectro de ^{13}C -RMN del producto 4e.



Todos los datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los productos 4a - 4d se muestran en las tablas 9 y 10 respectivamente.

Tabla 9. Resumen de los datos de ¹H-RMN de los compuestos **4a** - **4d**.

Datos de ¹ H-RMN (δ [ppm], multiplicidad, J [Hz]) en CDCl ₃																
Comp.	Aducto isoindoloquinolínico													Anillo 2-Pirrolidona		
	1-R	2-H	3-R ₁	4-H	5-H	6-H	6a-H	7-H	8-H	9-H	10-H _{endo}	10-H _{exo}	10a-H _{endo}	3''-H	4''-H	5''-H
4a	8.54, d J _{1,2} =8.5	7.03, dd J _{2,1} =8.5 J _{2,3} =1.9	-CH ₃ 2.25 s	6.74 s	5.61, dd J _{5,6ax} =11.5 J _{5,6ec} =6.8	2.12 m	4.58, dd J _{6a,6ax} =10.9 J _{6a,6ec} =3.6	6.39, d J _{7,8} =5.8	6.43, dd J _{8,7} =5.8 J _{8,9} =1.6	5.07, dd J _{9,10exo} =4.5 J _{9,8} =1.5	1.62, dd J _{endo,10exo} =11.9 J _{endo,10a} =8.8	2.23 m	2.62, dd J _{endo,10endo} =8.7 J _{endo,10exo} =3.4	2.48 m	1.99 m	3.12 dm
4b	8.63, d J _{1,2} =9.2	6.79, dd J _{2,1} =9.2 J _{2,4} =2.8	-OCH ₃ 3.73 s	6.50, d J _{4,2} =2.6	5.62, dd J _{5,6ax} =11.4 J _{5,6ec} =6.8	2.13 m	4.57, dd J _{6a,6ax} =10.8 J _{6a,6ec} =3.7	6.39, d J _{7,8} =5.8	6.44, dd J _{8,7} =5.8 J _{8,9} =1.4	5.07, dd J _{9,10exo} =4.3 J _{9,8} =1.1	1.63, dd J _{endo,10exo} =11.8 J _{endo,10a} =8.8	2.24 m	2.63, dd J _{endo,10endo} =8.7 J _{endo,10exo} =3.3	2.48 m	2.00 m	3.14 dm
4c	8.65, d J _{1,2} =9.0	7.18, ddd J _{2,1} =7.1 J _{2,4} =2.5 J ₂ =0.6	-Cl	6.91, dd J _{4,2} =2.4 J ₄ =1.0	5.60, dd J _{5,6ax} =11.1 J _{5,6ec} =7.2	2.13 m	4.60, dd J _{6a,6ax} =10.6 J _{6a,6ec} =4.0	6.39, d J _{7,8} =5.8	6.44, dd J _{8,7} =5.8 J _{8,9} =1.6	5.07, dd J _{9,10exo} =4.5 J _{9,8} =1.5	1.64, dd J _{endo,10exo} =11.9 J _{endo,10a} =8.8	2.23 m	2.63, dd J _{endo,10endo} =8.7 J _{endo,10exo} =3.3	2.50 m	2.03 m	3.13 dm
4d*	8.59, d J _{1,2} =9.0	7.45, ddd J _{2,1} =6.5 J _{2,4} =2.4 J ₂ =0.6	-Br	7.06, dd J _{4,2} =2.2 J ₄ =0.9	5.46, t J _{5,6ax} =8.3 J _{5,6ec} =8.3	1.97 m	4.92, dd J _{6a,6ax} =8.1 J _{6a,6ec} =6.5	6.54, d J _{7,8} =5.8	6.48, dd J _{8,7} =5.8 J _{8,9} =1.7	5.07, dd J _{9,10exo} =4.5 J _{9,8} =1.5	1.55, dd J _{endo,10exo} =11.6 J _{endo,10a} =8.8	1.97 m	2.74, dd J _{endo,10endo} =8.7 J _{endo,10exo} =3.3	2.38 m	1.97 m	3.09 dm

(*) en DMSO-d₆

Tabla 10. Resumen de los datos de ¹³C-RMN de los compuestos **4a** - **4d**.

Datos de ¹³ C-RMN (δ [ppm]) en CDCl ₃																						
Comp	Aducto isoindoloquinolínico															Anillo 2-Pirrolidona						
	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	6a-C	6b-C	6d-C	7-C	8-C	9-C	10-C	10a-C	11-C	R	R ₁	2''-C	3''-C	4''-C	5''-C
4a	119.2	129.0	134.7	126.6	122.8	47.8	25.9	56.7	89.8	133.2	132.2	137.8	78.7	28.2	48.3	172.2	-H	-CH ₃ 20.8	175.9	31.1	18.1	42.1
4b	120.7	113.2	155.7	111.8	124.7	47.9	25.9	56.7	89.8	130.7	132.3	137.8	78.8	28.2	48.4	171.9	-H	-OMe 55.4	175.8	31.1	18.2	42.1
4c	120.7	128.4	125.0	126.0	128.9	47.7	25.5	56.7	89.7	135.8	132.0	138.0	78.8	28.3	48.3	172.6	-H	-Cl	176.0	30.9	18.1	42.1
4d*	104.8	118.1	116.2	109.9	120.3	**	14.7	45.7	79.4	126.1	122.1	127.1	67.7	18.0	37.4	162.7	-H	-Br	164.6	20.1	7.5	**

(*) en DMSO-d₆ (**) Solapado con el DMSO-d₆

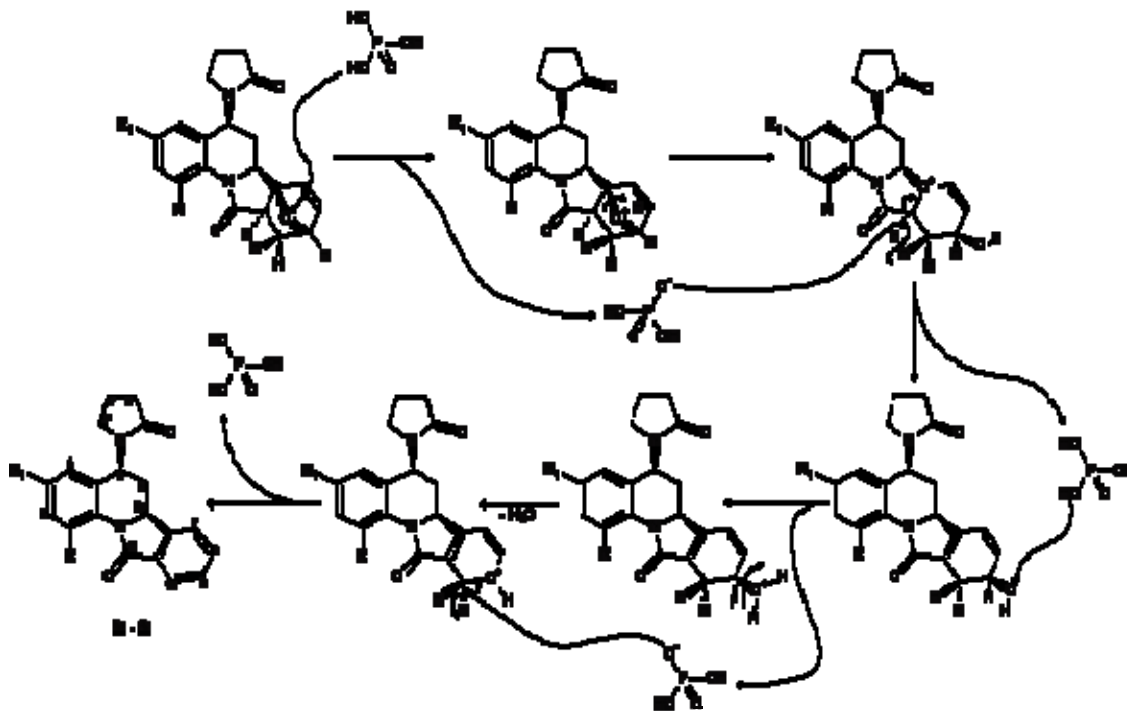
6.5. OBTENCIÓN DE LAS ISOINDOLO[2,1-a]QUINOLINAS (**5a** - **5c**)

Como ya se mencionó, uno de los objetivos del trabajo era el aprovechar el potencial diénico del anillo de furano en la reacción de DA intramolecular.

Habiendo sintetizado los cicloaductos (**4a** - **4c**) se procedió a romper el puente etéreo del biciclo usando un ácido fuerte como el ácido fosfórico (H₃PO₄) haciendo el siguiente análisis (Esq. 35): mediate una protonación inicial del oxígeno (del puente etéreo) que desencadenará en la ruptura de dicho puente, favoreciendo la formación del carbocatión más estable, seguida de una abstracción de un protón por la base conjugada del ácido para formar un nuevo enlace doble. Luego, el mismo medio ácido causará una deshidratación del alcohol formado conllevando a una aromatización total del hexaciclo.

En este esquema, se resalta lo dicho anteriormente con respecto a la estereoquímica del aducto precursor, pues independientemente de cual isómero se use (*endo* o *exo*) se llegará al mismo producto.

Esquema 35. Posible mecanismo de obtención de las Isoindolo [2,1-*a*] quinolinas 5a - 5c.



El resumen de los resultados obtenidos para los productos 5a- 5c, se muestran en la tabla 11.

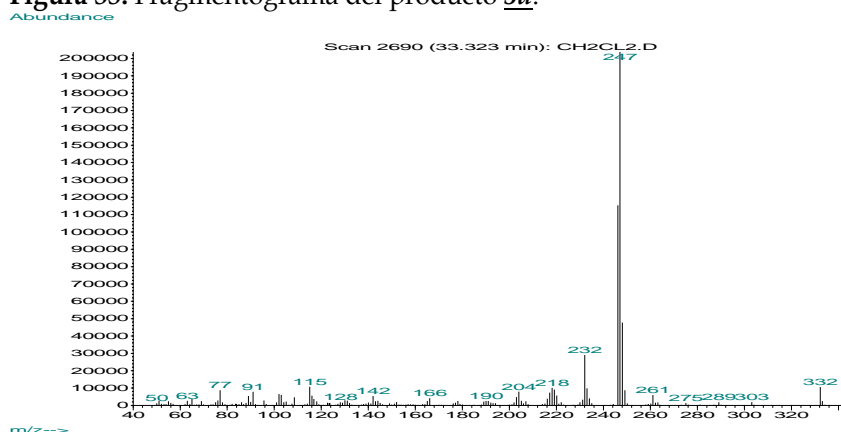
Tabla 11. Resumen de las características de las Isoindolo [2,1-*a*] quinolinas 5a - 5c.

Comp.	Fórmula molecular	P. m. [g/mol]	P.f. [°C]	Rend.* [%]	Color	Bandas de absorción en el IR [cm ⁻¹]		
						Vib. T. C=O	Vib. F.A. C-H en el plano	Vib. F.A. C-H fuera del plano
<u>5a</u>	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂	332,39	205-6	95	Blanco	1678	1287	807
<u>5b</u>	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	348,39	131-2	98	Blanco	1682	1283	810
<u>5c</u>	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₂	352,81	233-4	84	Blanco	1684	1288	811

(*) Purificado por cromatografía en columna

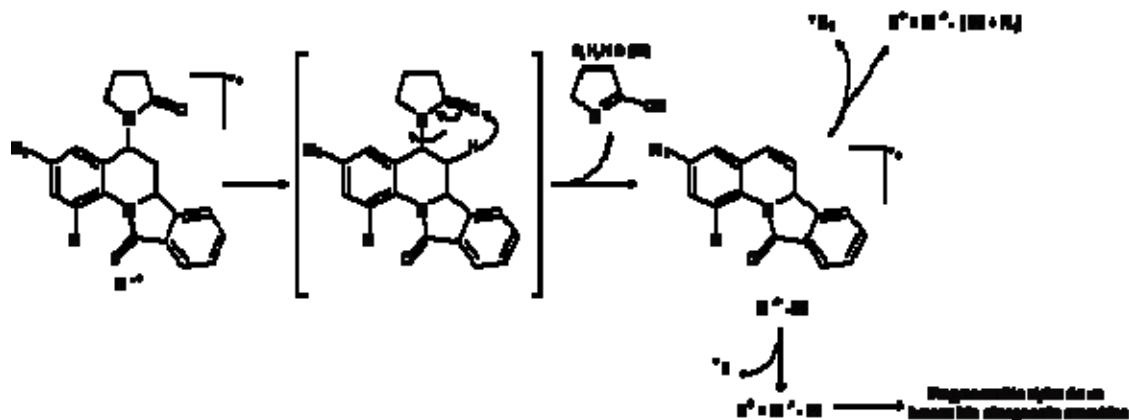
Como se puede apreciar en los datos mostrados en la tabla anterior, el proceso de aromatización del biciclo, mediante deshidratación catalizada por ácidos fue un proceso exitoso. El primer indicio que se obtuvieron los productos deseados lo dan los espectros de IR (ANEXOS I) donde se aprecia el carácter aromático de la molécula y el análisis por CG-EM mostró la presencia de iones moleculares correspondientes a las fórmulas condensadas de los productos esperados. Todos los EM (ANEXOS II) de los compuestos 5 mostraron un patrón característico de fragmentación como el mostrado en la figura 35.

Figura 35. Fragmentograma del producto 5a.



De los fragmentogramas se puede inferir que la posible ruta de fragmentación (Esq. 36) está dada por una tendencia de aromatización total debido a la pérdida del anillo de la pirrolidona (como sucedía en la 1,2,3,4-THQ) mediante un rearrreglo tipo *McLafferty*. También se puede decir que dicho pico de base presenta una alta estabilidad por la escasa fragmentación que presenta, excepto cuando está presente la función éter ($-OCH_3$) que causa un patrón de fragmentación característico de los éteres aromáticos. Por lo tanto, se puede suponer que la posible ruta de fragmentación general para los productos 5 es la siguiente:

Esquema 36. Posible ruta de fragmentación general para los productos 5.



Este hecho mostrado nuevamente en los fragmentogramas nos indujo a pensar que podrían obtenerse nuevamente los productos totalmente aromáticos mediante la fusión con azufre (S_8) como en la obtención de la quinolinas 3a - 3j. Sin embargo, este procedimiento no se pudo completar pues los productos 5 sublimaban antes de la temperatura apropiada para que el azufre S_8 genere su estado diradicalario

triplete (S_8^{**}) en una concentración apropiada. Este hecho deberá ser estudiado con más cuidado.

Finalmente, todas las estructuras de los productos 5a - 5c fueron corroboradas por ^1H -RMN, ^{13}C -RMN (ANEXOS III) y técnicas bidimensionales tales como: HH-COSY y HMQC.

Un espectro característico de ^1H -RMN es el mostrado por el compuesto 5a (Fig. 36) en el se aprecian los nuevos protones aromáticos (7-H, 8-H, 9-H y 10-H) a 7.59, 7.46, 7.50 y 7.91 ppm, respectivamente, además de los protones 1-H (8.40 ppm), 2-H (7.14 ppm) y 4-H (6.85 ppm). También se aprecian con gran claridad los protones 5-H (5.76 ppm, dd, $J = 12.0$ y 6.3 Hz) y 6a-H (4.87 ppm, dd, $J = 12.3$ y 2.4 Hz) cuyas constantes de acoplamiento con los protones 6-H_{ecuatorial} (1.71 ppm, q, $J=12.3$ Hz) y 6-H_{axial} (2.63 ppm, ddd, $J = 12.5$, 6.3 y 2.6 Hz) indican que se encuentran en posición *axial*. Así mismo, en campo alto se precian los protones correspondientes al anillo de la 2-pirrolidona y el 3-CH₃ (2.30 ppm, s).

Figura 36. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 5a.

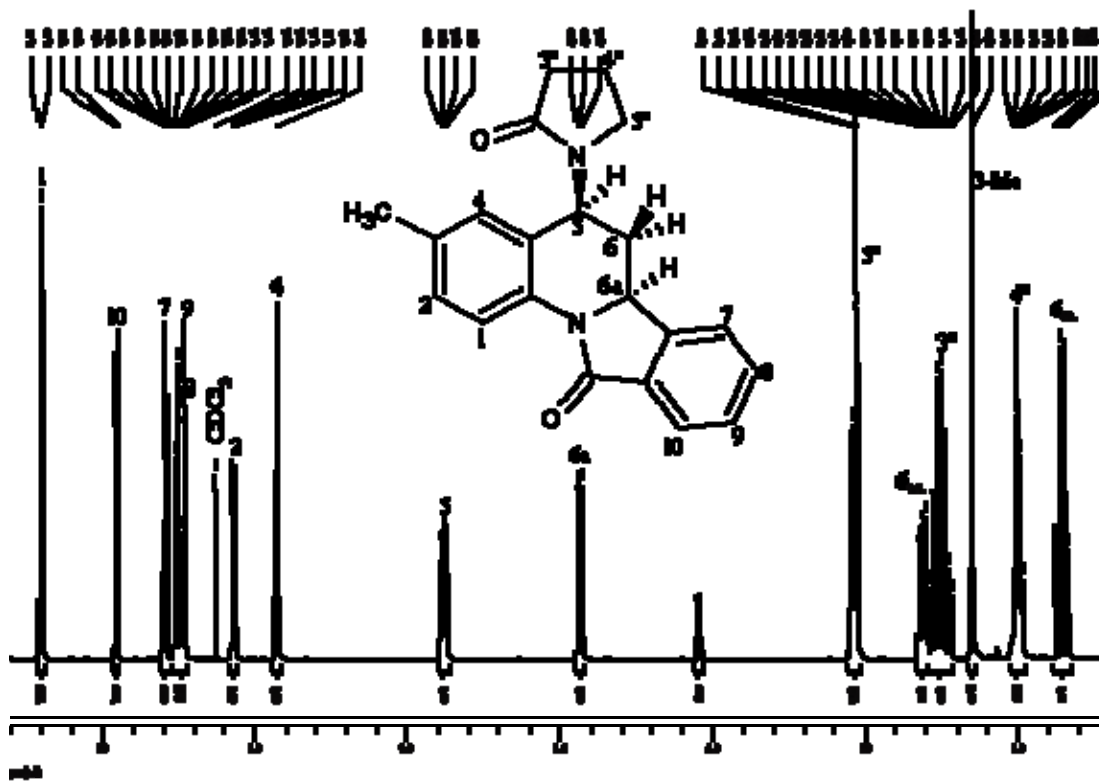
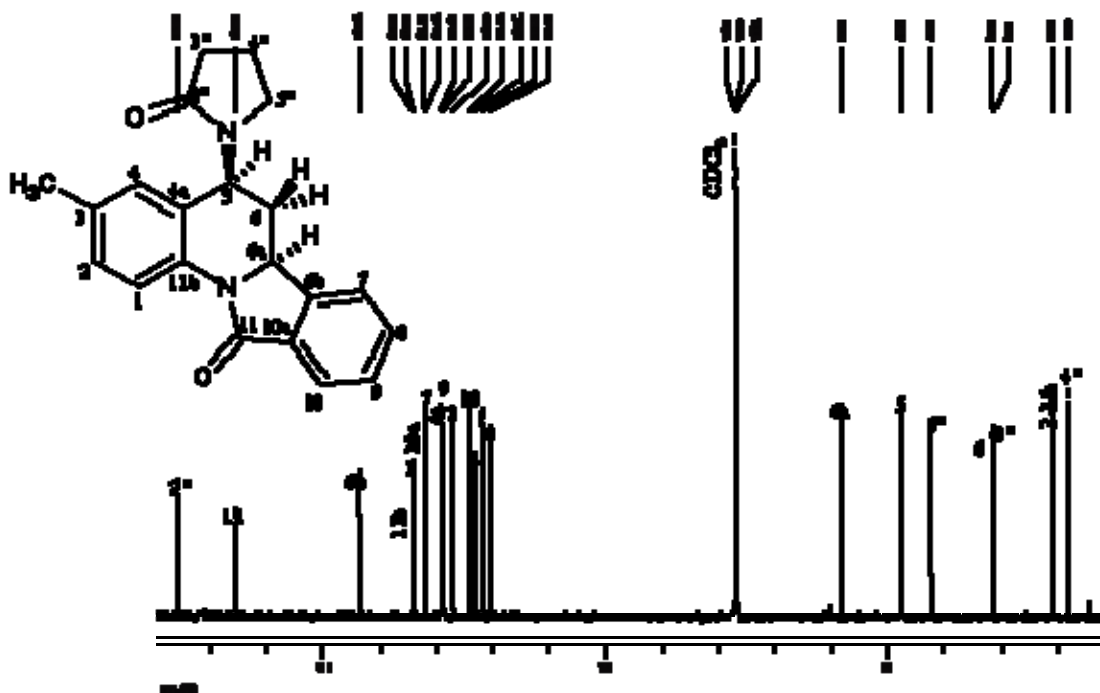


Figura 37. Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 5a.



Este análisis fue corroborado por el espectro ^{13}C -RMN (Fig. 37) del compuesto 5a donde se aprecian claramente los siete carbonos no aromáticos en la región de campo alto.

Finalmente, el resumen de los datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los compuestos 5a - 5c, se muestran en las tablas 12 y 13 respectivamente.

Tabla 12. Datos de ^1H -RMN de los compuestos 5a - 5c.

Datos de ^1H -RMN (δ [ppm], multiplicidad, J [Hz]) en CDCl_3															
Comp.	Isoindoloquinolinas										Anillo 2-pirrolidona				
	1-R	2-H	3-R ₁	4-H	5-H	6-H		6a-H	7-H	8-H	9-H	10-H	3''-H	4''-H	5''-H
5a	H 8.40, d $J_{1,2}=8.4$	7.14, dd $J_{2,1}=8.4$ $J_{2,3}=2.0$	-CH ₃ 2.30 s	6.85 s	5.76, dd $J_{5,6ax}=12.0$ $J_{5,6ec}=6.3$	ecuatorial 2.63, ddd $J_{ec,ax}=12.6$ $J_{ec,5}=6.4$ $J_{ec,6a}=2.6$	axial 1.71, q $J_{ax,5}=12.3$ $J_{ax,6a}=12.3$	4.87, dd $J_{6a,6ax}=12.4$ $J_{6a,6ec}=2.4$	7.59, td $J_{7,8}=7.5$ $J_{7,9}=1.2$	7.46, dd $J_{8,7}=7.5$ $J_{8,10}=0.8$	7.50, t $J_{9,8}=7.4$ $J_{9,10}=7.4$	7.91, d $J_{10,9}=7.5$	2.51 m	2.01 m	3.07, t $J=7.0$
5b	H 8.44, d $J_{1,2}=9.0$	6.89, dd $J_{2,1}=9.0$ $J_{2,3}=2.6$	-OCH ₃ 3.76 s	6.59, dd $J_{4,2}=2.9$ $J_{4,3}=0.9$	5.75, dd $J_{5,6ax}=12.0$ $J_{5,6ec}=6.3$	ecuatorial 2.62, ddd $J_{ec,ax}=12.4$ $J_{ec,5}=6.3$ $J_{ec,6a}=2.5$	axial 1.69, q $J_{ax,5}=12.3$ $J_{ax,6a}=12.3$	4.85, dd $J_{6a,6ax}=12.3$ $J_{6a,6ec}=2.4$	7.57, td $J_{7,8}=7.5$ $J_{7,9}=1.1$ $J_{7,10}=2.4$	7.46, dd $J_{8,7}=7.5$ $J_{8,10}=0.5$	7.49, t $J_{9,8}=7.5$ $J_{9,10}=7.5$	7.89, d $J_{10,9}=7.5$	2.49 m	1.99 m	3.08, t $J=7.0$
5c	H 8.49, d $J_{1,2}=8.9$	7.28, ddd $J_{2,1}=9.0$ $J_{2,4}=2.6$ $J_{2,5}=0.8$	-Cl	7.03, dd $J_{4,2}=2.4$ $J_{4,3}=1.1$	5.79, dd $J_{5,6ax}=12.1$ $J_{5,6ec}=6.2$	ecuatorial 2.63, ddd $J_{ec,ax}=12.5$ $J_{ec,5}=6.2$ $J_{ec,6a}=2.5$	axial 1.72, q $J_{ax,5}=12.3$ $J_{ax,6a}=12.3$	4.90, dd $J_{6a,6ax}=12.3$ $J_{6a,6ec}=2.4$	7.61, td $J_{7,8}=7.5$ $J_{7,9}=1.1$	7.48, dd $J_{8,7}=7.5$ $J_{8,10}=0.7$	7.51, t $J_{9,8}=7.4$ $J_{9,10}=7.4$	7.90, d $J_{10,9}=7.6$	2.51 m	2.03 m	3.08 m

Tabla 13. Datos de ¹³C-RMN de los compuestos 5a – 5c.

Datos de ¹³ C-RMN (δ [ppm])																						
Comp.	Isoindoloquinolinas																Anillo 2-pirrolidona					
	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	6a-C	6b-C	6d-C	7-C	8-C	9-C	10-C	10a-C	11-C	R	R ₁	2 ^o -C	3 ^o -C	4 ^o -C	5 ^o -C
5a	121.8	127.0	134.0	123.3	129.2	47.9	31.5	58.1	143.6	134.3	132.1	120.5	128.8	124.2	132.5	165.6	-H	-CH ₃ 21.1	175.8	31.2	18.2	42.3
5b	121.9	113.5	125.1	112.2	130.2	48.1	31.4	58.1	143.5	156.4	132.0	121.8	128.8	124.2	132.5	165.5	-H	-OCH ₃ 55.6	175.8	31.1	18.2	42.4
5c	121.9	125.5	14.2	126.5	129.7	47.8	31.0	58.0	143.4	135.3	132.0	128.6	129.0	124.4	132.5	165.8	-H	-Cl	175.8	31.0	18.1	42.3

6.6. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS PRODUCTOS SINTETIZADOS

Casi todos los compuestos quinolinicos obtenidos en esta investigación son nuevos, no reportados en la literatura química y representan sencillos modelos interesantes en los estudios biológicos, sobre todo, contra parásitos, cáncer y virus.

A continuación, se muestran resultados preliminares de algunos ensayos realizados de citotoxicidad y actividades antichagásica y antifúngica de las quinolinas 3a – 3j sintetizadas.

Tabla 14. Resultados de los ensayos de citotoxicidad.

Comp.	[μ g/L]	Experimento 1		Experimento 2		Experimento 3	
		% Inhib.	(\pm SD)	% Inhib.	(\pm SD)	% Inhib.	(\pm SD)
18	3,7	19,06	1,96	1,91	1,67	0	1,89
	11,1	25,38	4,12	8,23	1,94	0,52	4,77
	33,3	25,70	2,13	42,1	5,28	41,15	2,43
	100	78,35	0,95	76,52	1,64	80,17	1,59
3a	3,7		1,96	0	0,02	0	1,18
	11,1	3,66	1,96	0	6,05	0,71	2,88
	33,3	48,72	12,40	0,51	0,25	3,87	12,84
	100	93,54	0,32	92,43	0,02	86,65	5,82
3b	3,7		8,56	0	9,53	0	4,04
	11,1	13,45	8,56	0	4,16	0	2,30
	33,3	30,99	9,03	0	3,36	0	0,46
	100	93,36	0,25	91,54	0,70	92,07	0,05
3c	3,7		2,32	2,61	2,99	0	2,68
	11,1	2,12	2,32	5,64	5,95	3,47	1,47
	33,3	31,05	5,57	22,27	6,62	8,14	1,21
	100	66,66	4,14	68,63	3,18	74,94	1,47
3d	3,7	0	1,65	0	5,80	0	1,78
	11,1	0	1,95	0	7,19	0	4,90
	33,3	0	6,09	0	4,75	0	4,64
	100	0	8,26	2,25	10,29	1,42	3,74
3e	3,7	0	7,48	0	2,98		
	11,1	0	5,71	0	5,07		
	33,3	0	2,70	0	5,53		
	100	84,05	7,26	89,60	0,16		
3f	3,7	0	5,70	0	2,22	0	7,26
	11,1	0	6,86	0,17	6,00	0	2,66
	33,3	19,03	9,44	2,45	9,76	1,50	4,16
	100	37,70	2,91	29,74	1,76	28,08	1,75
3g	3,7	0,35	6,83	20,80	7,06		
	11,1	42,93	2,99	46,82	3,75		
	33,3	50,81	2,88	48,82	4,01		
	100	63,75	0,60	55,25	1,16		
3h	3,7	0	1,73	0	12,57		
	11,1	17,13	8,73	6,31	7,11		
	33,3	73,70	3,65	71,70	4,78		

	100	85,06	1,56	76,39	3,33
3i	3,7	0	8,59		
	11,1	0	2,05	8,88	2,17
	33,3	31,93	11,99	61,26	2,33
	100	84,41	4,13	91,44	1,14

Los ensayos de citotoxicidad* fueron realizados usando células VERO y analizando el porcentaje de inhibición (% Inhib.) (Tabla 14).

Tabla 15. Resultados de actividad de la quinolinas (**3a** - **3h** y **3j**) contra el *T. cruzi*.

		Experim. 1	Experim. 2	Experim. 3	Experim. 4	Experim. 5	Experim. 6
Comp.	µg/L	%Inhib.(±SD)	%Inhib.(±SD)	%Inhib.(±SD)	%Inhib.(±SD)	%Inhib.(±SD)	%Inhib.(±SD)
18	0.3	72.00	0.40	28.57	2.27	21.55	3.68
	0.9	85.20	1.52	43.30	8.06	48.39	0.39
	2.7	92.40	0.49	80.08	1.03	84.67	0.52
18	8.3	98.08	0.19	90	0.33	93.85	0.04
	0.3	39.91	1.17	53.05	3.48	21.65	1.42
	0.9	69.73	2.74	72.09	1.60	43.85	0.35
18	2.7	86.98	0.74	90.91	1.39	71.70	0.35
	8.3	92.28	0.41	94.87	0.27	89.50	0.61
	0.4	11.77	1.68	17.08	1.56		
18	1.2	45.33	2.09	50.79	2.86		
	3.7	66.91	2.03	73.09	0.77		
	11.1	92.22	0.43	91.10	0.41		
3a	3.7	38.8	4.48	3.57	4.76		
	11.1	74.8	0.39	61.78	2.60		
	33.3	87.6	0.98	86.42	0.45		
3b	100	96.96	0.22	95	0.12		
	3.7	0	4.41	4.93	2.02		
	11.1	11.58	1.00	16.11	4.18		
3c	33.3	76.93	0.92	81.03	1.26		
	100	97.71	0.59	95.31	0.33		
	3.7	4.80	3.44	0	4.37	26.90	2.76
3d	11.1	50.40	0.56	19.64	3.94	45.75	2.40
	33.3	73.44	1.30	70.89	0.45	69.05	1.38
	100	77.04	0.74	76.96	0.21	86.09	0.67
3d	3.7	40.00	8.70	2.23	4.76	20.60	5.17
	11.1	54.80	1.13	12.94	16.10	41.77	1.95
	33.3	65.76	2.67	68.39	0.21	55.82	0.72
3d	100	81.12	11.66	64.19	0.66	73.44	1.92
	3.7	43.6	2.93	3.57	2.18		
	11.1	74.64	2.03	62.67	0.55		
3e	33.3	90.32	0.45	89.10	0.70		
	100	95.52	0.29	94.1	0.57		
	3.7	2.00	2.46	9.37	2.52		
3f	11.1	29.6	14.34	12.5	3.15		
	33.3	37.2	1.13	25.89	1.67		
	100	41.2	0.97	35.26	2.27		
3g	3.7	-5.12	4.20	-0.65	4.83		
	11.1	6.34	1.84	5.26	0		
	33.3	12.78	3.36	15.80	2.15		
3h	100	25.37	3.30	15.42	3.93		
	3.7	22.00	1.95	8.03	2.27		
	11.1	26.80	3.39	10.71	6.40		
3h	33.3	30.00	2.26	16.51	2.27		
	100	31.60	0.97	16.96	3.78		
	3.7	43.38	6.09	2.76	3.97	0	0.71
3j	11.1	74.05	1.27	8.88	1.23	37.32	3.55
	33.3	92.35	0.20	51.09	3.91	72.14	1.42
	100	94.82	0.28	52.96	2.62	79.45	1.70
3j	84.49	0.53	91.29	1.42			
	74.28	0	85.62	0			
	54.28	2.33	76.48	2.13			
3j	15.71	1.16	42.97	3.90			

De esta tabla se destaca el compuesto **3d** el cual presenta una muy baja citotoxicidad (inferior al 10%) seguido de los compuestos **3e**, **3f** y **3j** cuyo

* Ensayos realizados en el Centro de Investigación en enfermedades Tropicales de la UIS (CINTROP-UIS, grupo de quimioterapia), dirigido por la Dra. Patricia Escobar Rivero.

porcentaje de inhibición está por debajo del 50%. El hecho que se tenga como referencia al nufurtimox (**18**) es debido al hecho, que las quinolinas (**3a** - **3h** y **3j**) fueron estudiadas para determinar su actividad contra epimastigotes del *Trypanosoma cruzi*, causante de la tripanosomiasis suramericana o enfermedad de Chagas y que actualmente es tratada clínicamente con ayuda del nufurtimox.

De los resultados mostrados en las tablas 14 y 15 se puede decir que aunque las concentraciones probadas son 12,3 veces mayores que las del compuesto de referencia (Nufurtimox), la actividad mostrada por las quinolinas **3d** y **3i** contra el *T. cruzi* es muy buena y de alta especificidad pues dichos compuestos no presentaban citotoxicidad apreciable en comparación con el compuesto **18**. Por lo tanto, estos dos compuestos se pueden convertir en modelos para la generación de nuevos candidatos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

Cabe resaltar la importancia de estos resultados, pues la enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana,⁶⁰ es una zoonosis producida por el protozooario flagelado *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*, descrito por primera vez en 1909 por Carlos Chagas, en Minas Gerais, Brasil. Es una enfermedad crónica debilitante que afecta la salud, el bienestar y la productividad de un gran número de seres humanos y representa un problema de salud pública en América.

La infestación ocurre principalmente por el contacto de la piel o las mucosas de los seres humanos o de otros mamíferos, con heces u orina de insectos hemípteros hematófagos de la subfamilia *Triatominae* (*Rhodnius*, *Triatoma* y *Pastrogylus*) infectados con *T. cruzi*.

En función del comportamiento del parásito, principalmente en el vector, el género *Trypanosoma* se ha dividido en dos grupos. El primero, llamado *Stercoraria*, incluye los Tripanosomas que se desarrollan en el tubo digestivo del vector, progresando en el sentido de la porción intestinal con liberación de las formas infectivas con las heces. En este grupo tenemos al *T. cruzi* y al *T. lewisi*. El segundo grupo, llamado *Salivaria*, incluye tripanosomas que se desarrollan inicialmente en el tubo digestivo y posteriormente atraviesan el epitelio digestivo y llegan a las glándulas salivales, donde las formas infectivas son inoculadas mecánicamente. En este grupo se encuentran: *T. brucei*, *T. congolense* y *T. rangeli*.

La enfermedad transcurre inicialmente con una elevada parasitemia (fase aguda), la cual es limitada por la respuesta inmune del hospedero. Una vez superada la etapa aguda, los individuos infectados pasan por un período sin sintomatología clínica, llamada fase indeterminada o asintomática. Los pacientes en esta fase

⁶⁰ RODRÍGUEZ, E. M.; BRICEÑO, L.; CHIURILLO, M. A.; MOSCA, W. CAMPOS, Y. "Tripanosomiasis Americana: aspectos teóricos". Curso latinoamericano sobre enfermedades infecciosas. Caracas, Venezuela. Octubre 24 – Noviembre 12 de 2004.

crónica presentan niveles sub-latentes de parasitemia, lo que dificulta en gran medida el diagnóstico parasitológico. Aproximadamente el 70% de los pacientes asintomáticos permanece así durante toda su vida. Sin embargo, un 30% de ellos después de permanecer por años asintomáticos, desarrollan lenta pero progresivamente una miocardiopatía, que es la patología que se observa en nuestro país. Al sur de nuestro continente además de las alteraciones cardiológicas se puede observar un síndrome de dilatación de vísceras siendo las más frecuentes las dilataciones de colon y/o esófago, conocidas por el desarrollo de megaesófago o megacolon. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad varían según la etapa de la infección. La fase aguda puede presentarse con o sin sintomatología. Cuando la sintomatología se hace evidente, puede ser muy variada, con signos de entrada como el de mazza-romaña, o Chagoma de inoculación, además de manifestaciones sistémicas comunes a otras enfermedades. En esta etapa, las manifestaciones clínicas son más frecuentemente observadas en niños, donde la enfermedad puede ser mortal. En el adulto se pueden observar casos de mortalidad, pero con mayor frecuencia puede pasar desapercibida o presentarse en forma moderada.

Por otra parte, a las quinolinas (**3a- 3h** y **3j**) se les determinó su actividad antifúngica[♦] en diferentes cepas, pero no se obtuvieron resultados alentadores (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados en µg/L de actividad antifúngica de las quinolinas (**3a- 3h** y **3j**).

Comp.	C.a. ¹	C.t. ²	S.c. ³	C.n. ⁴	A.fu. ⁵	A.fl. ⁶	A.n. ⁷	M.g. ⁸	T.r. ⁹	T.m. ¹⁰
3a	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
3e	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
3f	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
3g	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
3h	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
3j	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250

¹ Candida albicans ATCC 10231

² Candida tropicales C 131 2000

³ Saccharomyces cerevisiae ATCC 9763

⁴ Cryptococcus neoformans ATCC 32264

⁵ Aspergillus fumigatus ATCC 26934

⁶ Aspergillus flavus ATCC 9170

⁷ Aspergillus Niger ATCC 9029

⁸ Microsporium gypseum C 113 2000

⁹ Trichophyton rubrum C 113 2000

¹⁰ Trichophyton mentagrophytes ATCC 9972

Actualmente se están realizando otro tipos de ensayos biológicos a los compuestos sintetizados de los cuales se puede destacar el estudio como posibles agentes antitumorales^{♦♦} de los compuestos **5a - 5c**, los cuales podrían comportarse como intercalantes del ADN por su alto grado de planaridad, entre otras características. También se estudian los compuestos **3** como posibles agentes antivirales.

[♦] Ensayos realizados en el departamento de Farmacognosia de la Universidad Nacional del Rosario (Rosario, Argentina), por la Dra. Susana Zachinno.

^{♦♦} Ensayos que actualmente se están realizando en el Grupo de Infección y Cáncer de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia), dirigido por el Dr. Juan Gabriel Bueno.

[♦] Ensayos que actualmente se están realizando en la Universidad Complutense (Madrid, España), por la Dra. Paulina Bemejo.

De todo lo anterior, se puede decir que la síntesis realizada tiene un aporte tanto sintético como biológico y abre nuevas posibilidades de investigación en campos multidisciplinarios.

7. CONCLUSIONES

En vista de todo lo anterior, se puede afirmar que las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas polifuncionalizadas sintetizadas son intermedios sintéticos de gran utilidad y en especial las que están sustituidas en con el anillo de furano en C-2.

De acuerdo con el análisis realizado al crudo de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (2a-2j) y debido a la naturaleza no simétrica del dienófilo (1-vinil-2-pirrolidona), se puede suponer que el mecanismo por el cual se obtuvieron dichos productos, fue concertado posiblemente asincrónico.

Se pudo confirmar experimentalmente que la formación de los radicales S_8^{**} aumenta con la temperatura pues al analizar el crudo del producto 3i el cual se fundió a mayor temperatura (225–235 °C) causando la formación de una mezcla 1:2 (3ii : 3i). Esto puede explicarse porque al haber una mayor cantidad de radicales, aumenta la probabilidad de colisión y en consecuencia el desprendimiento del radical Br^{\bullet} es un hecho razonable.

Un hecho sintético de resaltar, es que usando las mismas aldiminas el profesor *Kametani* (1986) obtuvo mediante cicloadición [4+2] las quinolinas 3b y 3g con rendimientos de 11 y 16,5 %, respectivamente y para las cuales obtuvimos rendimientos totales de 71 y 95%, respectivamente. Este hecho resalta la eficacia del método, pues todas las quinolinas se obtuvieron con similares rendimientos.

El proceso de aromatización total de los productos 5, no se pudo llevar a cabo debido a que dichos compuestos subliman antes de alcanzar la temperatura óptima para generar una buena concentración de radicales S_8^{**} necesarios para el proceso de deshidrogenación con la subsiguiente aromatización total; ya que no fue posible realizarla con otros agentes deshidrogenantes como el DDQ.

Teniendo en cuenta los resultados preliminares de actividades biológicas (contra *T. cruzi*) se puede decir que los compuestos 3d y 3j, podrían convertirse en modelos para la creación de nuevas moléculas quinolónicas en estudios contra el parásito causante de la enfermedad de Chagas, por su simple síntesis efectiva y por sus bajas toxicidades inespecíficas.

8. RECOMENDACIONES

De acuerdo con el potencial sintético mostrado por el anillo de furano presente en las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sintetizadas, se propone seguir aprovechando su potencial como dieno para obtener otro tipo de tetrahidroquinolinas y benzazepinas. Así mismo, profundizar los estudios biológicos de todos los productos sintetizados.

BIBLIOGRAFÍA

- AJIKOBI, D. O.; NOVAK, P.; SALEVSKY, F. C. and CUPPLES, W. "Pharmacological modulation of spontaneous renal blood flow dynamic". En: *Can J. Physiol. Pharmacol.* Vol.74, No.8 (1996); p. 964. Original no consultado. Resumen en: *Chem. Abstr.* Vol 126, No. 5 (1997); p. 54652c.
- AKITA, H.; KOSHIJI, H.; FURUICHI, A.; HORIKOSHI, K. and OISHI, T. En: *Chem Pharm. Bull.* Vol. 32 (1984); p. 1242.
- BOGER, D. L. "Heterocyclic and acyclic azadiene *Diels-Alder* reaction: Total synthesis of Nothapodytine B". En: *J. Heterocycl. Chem.* Vol. 35, No. 5 (1998); p. 1003.
- BUR, S. K.; LYNCH, S. M. and PADWA, A. "Influence of ground-state conformations on the intramolecular amidofuran *Diels-Alder* reaction". En: *Org. Lett.* Vol. 4, No. 4 (2002); p. 473-6.
- CAMPBELL, N. "Bicyclic compounds containing a pyridine ring: Quinoline and its derivatives". 2ed. En: COFFEY, D., editor. "Six-membered heterocyclic compounds with a single nitrogen atom in the ring: Pyridine, polymethylene pyridines, quinoline, isoquinoline and their derivatives" (part F). Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing (1976); p. 231-256. (*Rodd's chemistry of carbon compounds: A modern comprehensive treatise*, Vol. 4. Heterocyclic compounds).
- CAREY, F. A. and SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, part B. 3^a ed. Plenum Press, New York, N.Y. USA. (1990); p. 284, 316-28.
- CARLSEN, P. H. J.; KATSUKI, T.; MARTIN, V. S. and SHARPLESS, K. B. "A greatly improved procedure for ruthenium tetroxide catalyzed oxidations of organic compounds". En: *J. Org. Chem.* Vol. 46, No. 19 (1981); p. 3936-8.

- CARRUTHERS, W. Some modern methods of organic synthesis. Second edition. Cambridge University Press, London (1978); p. 161–230.
- CROUSSE, B.; BÉGUÉ, J.-P. and BONNET-DELPON, D. “Synthesis of tetrahydroquinoline derivatives from α -CF₃-N-aryldimine and vinyl ethers”. En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 39 (1998); p. 5765-68.
- DANISHEFSKY, S.J. and MARING, C. J. “A stereoselective totally synthetic route to methyl α -peracetylthiosaminide”. En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 111, No. 6 (1989); p. 2193-2204.
- DELGADO, J. N. and REMERS, W. A.. Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. Tenth edition. New York : Lippincott-Raven (1998); p. 218.
- DELGADO, J. N. and REMERS, W. A.. Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. Tenth edition. New York: Lippincott-Raven (1998); p. 202-3, 211-4, 680.
- DEWAR, M. J. S. “Mechanism of the Diels-Alder reaction”. En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 5 (1959); p. 16-8.
- GENTILINI, P.; VILLA, G. La.; MARRA, F.; CARLONI, V.; MELANI, L.; FOSCHI, M.; COTROZZI, G.; QUARTINI, M. and CHIBBARO, G. “Pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemida and furosemide in patients with diuretic resistant ascites”. En: *J. Hepatol.* Vol. 25 (1996); p. 481-90. Original no consultado. Resumen en: *Chem. Abstr.* Vol. 126, No. 5 (1997); 54413a.
- GILCHRIST, T. L. and STANNARD, A.-M. “Cycloaddition reactions of 3,4-dihydro-2H-pyran with benzylideneanilines”. En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 29 (1988); p. 3585-85.

a) GOLDSTEIN, E.; BENO, B.; HOUK, K. N. "Density Functional Theory Prediction of the Relative Energies and Isotope Effects for the Concerted and Stepwise Mechanisms of the Diels-Alder Reaction of Butadiene and Ethylene". En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 118 (1996); p. 6036-43; b) STORER, J. W.; RAIMOIDI, L.; HOUK, K. N. "Theoretical Secondary Kinetic Isotope Effects and the Interpretation of Transition State Geometries. 2. The Diels-Alder Reaction Transition State Geometry". En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 116 (1994); p. 9675-83; c) LI, Y.; HOUK, K. N. "Diels-Alder dimerization of 1,3-butadiene: an ab initio CASSCF study of the concerted and stepwise mechanisms and butadiene-ethylene revisited". En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 115 (1993); p. 7478-85.

GRIGOS, V.I.; POVAROV, L. S. and MIKHAILOV, B. M. En: *Chem. Abstr.* Vol. 64 (1966); p. 9680. Citado por: 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". En: UR RAHMAN, Atta. *Studies in Natural Products Chemistry: Stereoselective synthesis (part B)*. New York: Elsevier, Vol. 3 (1989); p. 385-398.

GRIMWOOD, S.; LE BOURDELLES, B. and WHITING, P. J. "Recombinant human NMDA homomeric NR1 receptors expressed in mammalian cells from a high-affinity glycine antagonist binding site". En: *J. Neurochem.* Vol. 64, No. 2 (1995); p. 525-30. Original no consultado. Resumen en: *Chem. Abstr.* Vol. 122 (1995); 96985m.

GRINGAUZ, A. *Introduction to Medicinal Chemistry*. Wiley-VCH, New York. USA. (1997); p. 272-4, 294, 635-8.

GUERRA, R. A. y ROMAGOSA, J. T. "Las Reglas de *Woodward-Hoffmann*". Ed. Reverté, S.A. (1974), Barcelona. p. 87-97.

HARBORNE, J. B. BAXTER, H. and MOSS, G. P.. *Dictionary of plant toxins*. Chil Chester : John Wiley and Sons, 1998. p. 315.

- HOUK, K. N.; GONZALEZ, J.; Li, Y. "Pericyclic Reaction Transition States: Passions and Punctilios, 1935-1995". En: *Acc. Chem. Res.* Vol. 28 (1995); p. 81-90.
- JAGER, V.; MULLER, I. and PAULUS, E. F. "Stereocontrol in isoxazoline reductions. Synthesis of aminodeoxy-DL-xylo- and arabino-pentose derivatives from furoisoxazolines". En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 26, No. 25 (1985); p. 2997-3000.
- JUNG, M. ; STREET, L. and USUI, Y. "Chemoselective cycloadditions of 3,4-dialkoxyfurans and alkyl coumalates. Novel loss of aromaticity of two non-benzenoid aromatic rings in a mild thermal process". En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 108, No. 21 (1986); p. 6810-11.
- KAMETANI, T. et al. "*Application of the Lewis acid catalized [4+2] cycloaddition reaction to synthesis of natural quinoline alkaloids*". En: *Heterocycles.* Vol. 24, No. 12 (1986); p. 3385-3395.
- KAMETANI, T.; TAKEDA, H.; SUZUKI, Y. and HONDA, T. En: *Synth. Commun.*, Vol. 15 (1985); p. 499. Citado por KOUZNETSOV, V. y PALMA R., A. Las Iminas, sustratos versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados. Ediciones-UIS. Bucaramanga, 2000. p. 128.
- KIM, W.-G.; KIM, J.-P. and YOO, I.-D. "Benzastatins A, B ,C and D: New free radical scavengers from *Streptomyces nitrosporeus* 30643. Part 2. Structure determination". En: *J. Antibiot.* Vol. 49, No. 1 (1996); p. 26-30. Original no consultado. Resumen en: *Chem. Abstr.* Vol. 124, No. 15 (1996); 201256r.
- KOBAYASHI, S. "Scandium triflate in organic synthesis". En: *Eur. J. Org. Chem.* (1999); p. 19-21.

- KOUZNETSOV, V. Defensa química en la naturaleza. Ediciones UIS, Bucaramanga, Colombia (1998); p. 102-4.
- KOUZNETSOV, V. V. y PALMA, A. Química Básica de los Heterociclos y su Importancia Práctica, 1ª ed. Ediciones UIS, Bucaramanga, Colombia. (1997); p. 84, 90-1, 209, 224.
- KOUZNETSOV, V. y PALMA, A. Las iminas, sustratos versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados”. Ed. UIS, Bucaramanga (2000); p. 118-9 y 126-36.
- LAUTENS, M. and FILLION, E. “New strategy for the stereocontrolled construction of decalins and fused polycycles *via* a tandem Diels-Alder ring-opening sequence”. En: *J. Org. Chem.* Vol. 61, No. 23 (1996); p. 7994-95.
- LEDNICER, D. and MITSCHER, L. A. The Organic Chemistry of Drugs Synthesis. New York: Wiley – interscience. Vol. 2 (1984); p. 372.
- LIPSHUTZ, B. H. “Five-membered heteroaromatic rings as intermediates in organic synthesis”. En: *Chem. Rev.* Vol. 86, No. 5 (1986); p. 795-819.
- MARSHALL, J. A. and LUKE, G. P. “Stereoselective total synthesis of Bengamide E from glyceraldehyde acetonide and a Nonracemic γ -alkoxy allylic stannone”. En: *J. Org. Chem.* Vol. 58 (1993); p. 6229-34.
- MAYR, H.; OFIAL, A. R.; SAUER, J. and SCHMIED, B. “[2⁺+4] Cycloadditions of iminium ions-Concerted or stepwise mechanism of Aza Diels-Alder reactions?”. En: *Eur. J. Org. Chem.* (2000); p. 2013-20.
- MEYERS, A. I. Heterocycles in organic synthesis. Jhon Wiley & Sons. New York. (1974); p. 96-8.

MIAO, H.; CECCHETTI, V.; TABARRINI, O. and FAVROLINI, A. “New 1,8-*peri*-annelate tricyclic quinoline antibacterials”. En: *J. Heterocyclic. Chem.* Vol. 37, No. 2 (2000); p. 297-301.

a) MORA C., U. “Uso de la reacción aza *Diels-Alder*: Ruta sintética rápida para la obtención de nuevas 2-(α -fúril)-4-[2-oxopirrolidin-1-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas como precursores de alcaloides isoindoloquinolínicos”. Tesis de grado- UIS, 2003. b). KOUZNETSOV, V. V. ; ZUBKOV, F. I. ; MORA C., U. ; VOSKRESSENSKY, L. G., VARGAS M., L. Y. ; ASTUDILLO, L. and STASHENKO, E. “ An efficient synthesis of hexahydro oxaisoindolo[2,1-*a*]quinoline derivatives via the *Diels-Alder* Reactions”. En: *Lett. in Org. Chem.* Vol. 1, No. 1 (2004); p 37-39.

MULLER, I. and JAGER; V. “Synthesis of amino sugars via isoxazolines. The concept and one application: Nitrile oxide / Furan adducts”. En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 23, No. 46 (1982); p. 4777-80.

NÄF, F.; OHLOFF, G.; DECORZANT, R.; THOMMEN, W. and SUNDT, E. “Synthesis of potential ambra odorants: 5,5,9-trimethydecyl derivatives”. En: *Helv. Chim. Acta.* Vol. 57 (1974); p.1868. Citado en: Some modern methods of organic synthesis. Op. Cit. p. 193.

NAGARAJAN, R. and PERUMAL, P. T. “Imino *Diels-Alder* reactions catalyzed by oxalic acid dihydrate. Synthesis of tetrahydroquinoline derivatives”. En: *Synth. Commun.* Vol 31, No. 11 (2001); p.1733-6.

OMURA, S. and NAKAGAWA, A. “Structure of Virantmycin, a novel antiviral antibiotic”. En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 22, No. 23 (1981); p. 2199-02.

OPPOLZER, W. ; FROSTL, W. and WEBER, H. P. En: *Helv. Chim. Act.* , Vol. 58 (1975); 593. Citado por: KOUZNETSOV, V. Defensa Química en la Naturaleza. Ediciones UIS. Bucaramanga, 1998. p. 131-32.

- RODRÍGUEZ, E. M.; BRICEÑO, L.; CHIURILLO, M. A.; MOSCA, W. CAMPOS, Y. “*Tripanosomiasis Americana: aspectos teóricos*”. Curso latinoamericano sobre enfermedades infecciosas. Caracas, Venezuela. Octubre 24 – Noviembre 12 de 2004.
- SAUER, J.; SUSTMANN, R. “Mechanistic Aspects of Diels-Alder Reactions: A Critical Survey”. En: *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 19 (1980); p. 779-807.
- SCHMID, G.; FUKUYAMA, T.; AKASAKA, K. and KISHI, Y. “Total synthesis of monensin. 1. Stereocontrolled synthesis of the left half of monensin”. En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 101 (1979); p. 259-60.
- SIGNOR, A.; GUERRATO, A. and SIGNOR, G. “Preparation of furosemide”. En: *PCT int. Appl.* WO 96 12,714, 2 mayo 1996. Original no consultado. Resumen en: *Chem. Abstr.* Vol.125, No. 9 (1996); 114458k.
- SOMA, L. and OBOH, C. “Review of furosemide in horse racing: its effects and regulation”. En: *J. Vet. Pharmacol. Ther.* Vol. 21, No. 3 (1998); p. 228-40. Original no consultado. Resumen en: *Chem. Abstr.* Vol.129, No. 16 (1998); 198948p.
- STEUDEL, H.; STRAUSS, L.; KOCH, L. En: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* Vol. 24 (1985); p. 59.
- SUNDARARAJAN, G.; PRABAGARAN, N. and VARGHESE, B. “First asymmetric synthesis of quinoline derivatives by inverse electron demand (IED) *Diels-Alder* reaction using chiral Ti(IV) complex”. En: *Org. Lett.* Vol. 3, No. 13 (2001); p. 1973-6.
- TANAKA, J.; KANEMASA, S. “Ab initio study of Lewis acid catalyzed nitrene cycloaddition to electron deficient alkenes. Does a Lewis acid catalyst change the reaction mechanism?”. En: *Tetrahedron* Vol. 57 (2001); p. 899-905.

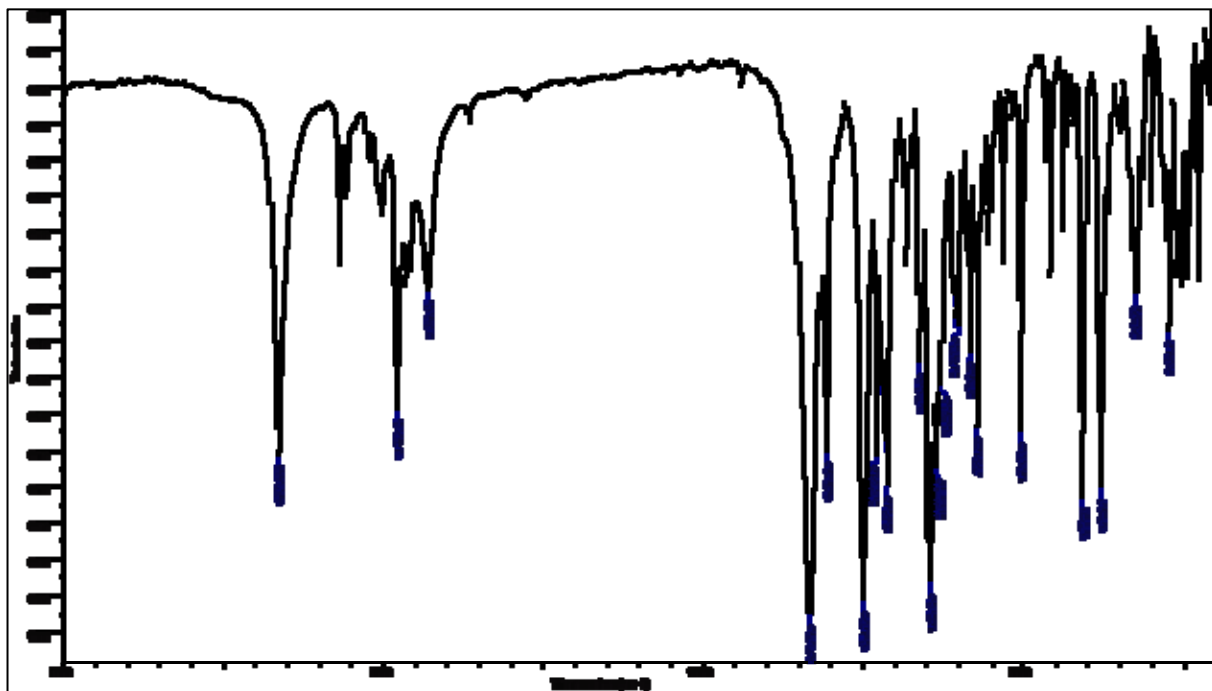
- TITOUANI, S. L.; FADEL, F.; SOUFIAOUI, M.; AJAMAY, H. and MAZZAH, A. “Synthèse de nouveaux dérivés tétrahydroquinolés et quinoléines via la réaction d’aza-Diels-Alder suivie d’aromatisation” En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 45 (2004); p. 5905 – 08.
- VOGEL, P. “Synthesis of rare carbohydrates and biomolecules from furan”. En: *Bull. Soc. Chim. Belg.* Vol. 99, No. 6 (1990); p. 395-439.
- WALDMANN, H. *Organic synthesis highlights II*. Ed. by Herbert Waldmann, New York. (1995); p. 37-47.
- WONG, M. W.; STEUDEL, Y.; STEUDEL, R. “Novel species for the sulfur zoo: isomers of S₈” En: *Chem. Phys. Lett.* Vol. 364 (2002); p. 387-92.
- WOODWARD, R. B. and KATZ, T. J. “The mechanism of the Diels-Alder reaction”. En: *Tetrahedron.* Vol. 5 (1959); p. 70-89.
- YUE, Q.-Y.; BEERMANN, B.; LINDSTROM, B. and NYQUIST, O. “No difference in blood thiamine diphosphate levels between swedish caucasian patient with congestive heart failure treated with furosemide and patient without heart failure”. En: *J. Intern. Med.* Vol 242 (1997); p. 491-5. Original no consultado resumen en: *Chem. Abstr.* Vol.128, No. 15 (1998); 176018n.

ANEXOS

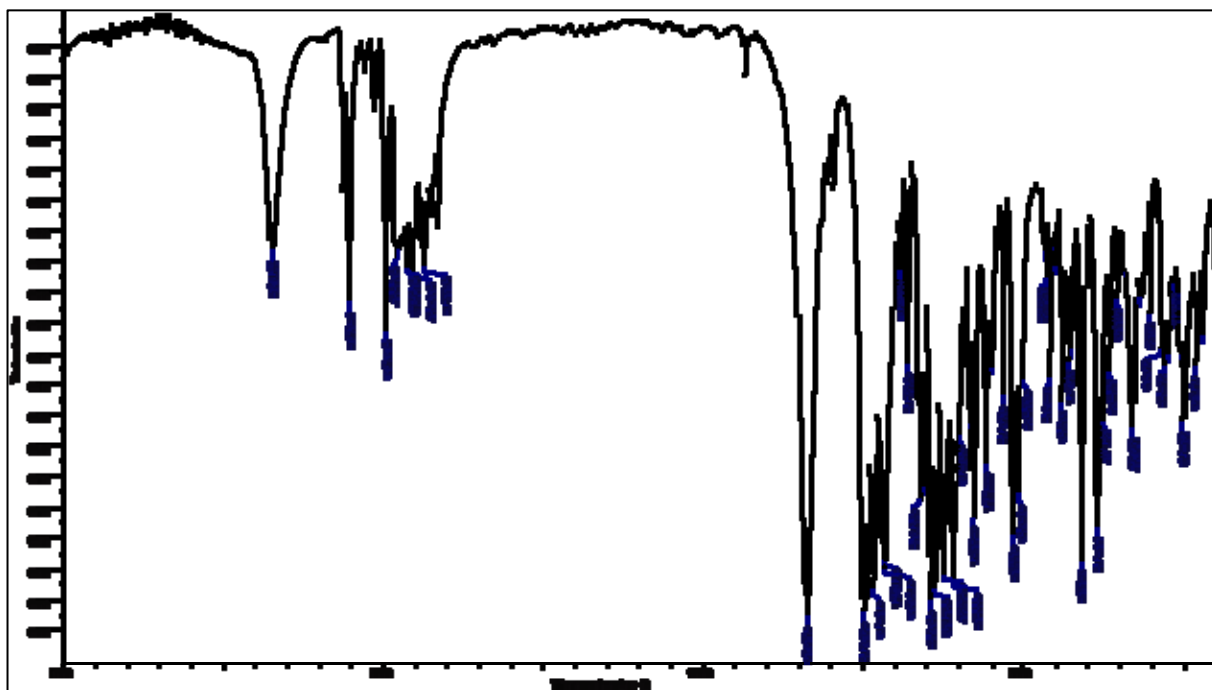
ANEXOS I

Espectros de Infrarrojo (IR) de los compuestos sintetizados

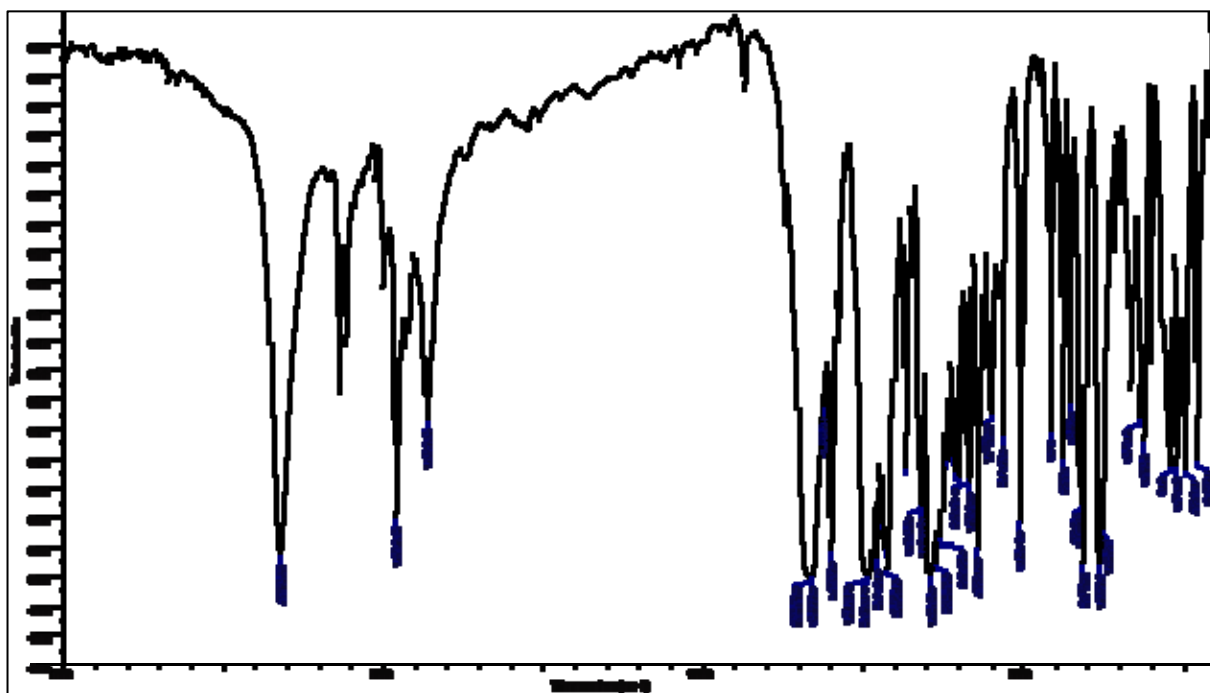
ANEXO I-2A. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ 2a.



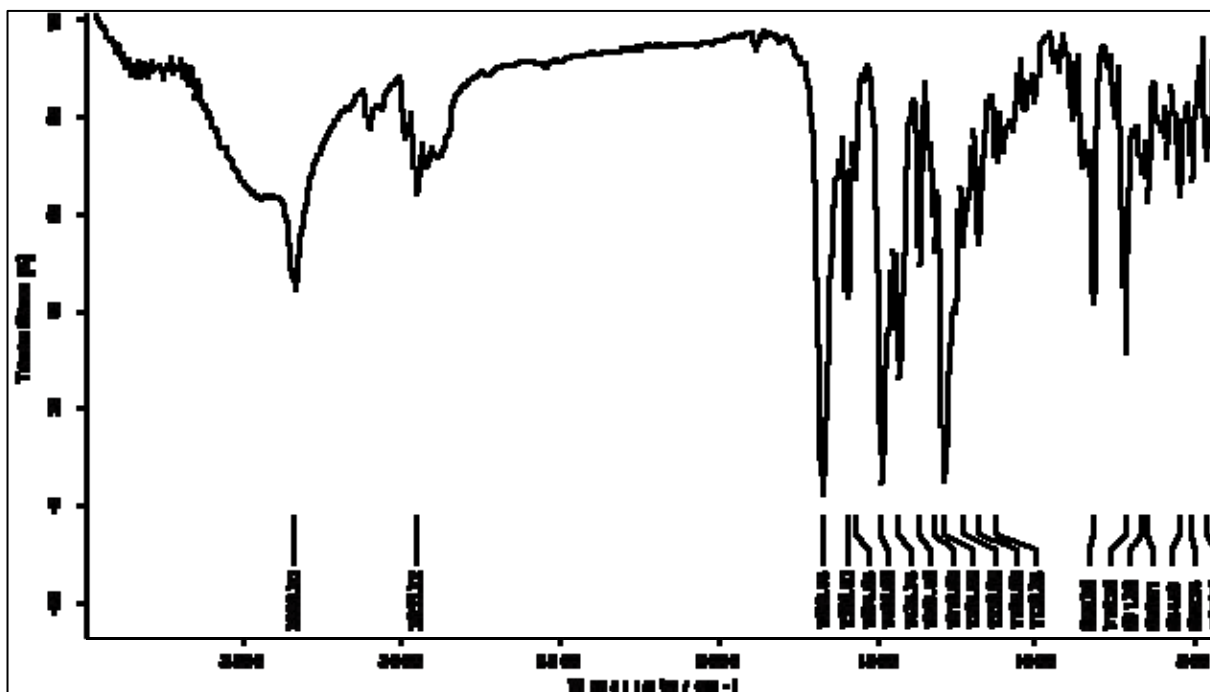
ANEXO I-2B. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ 2b.



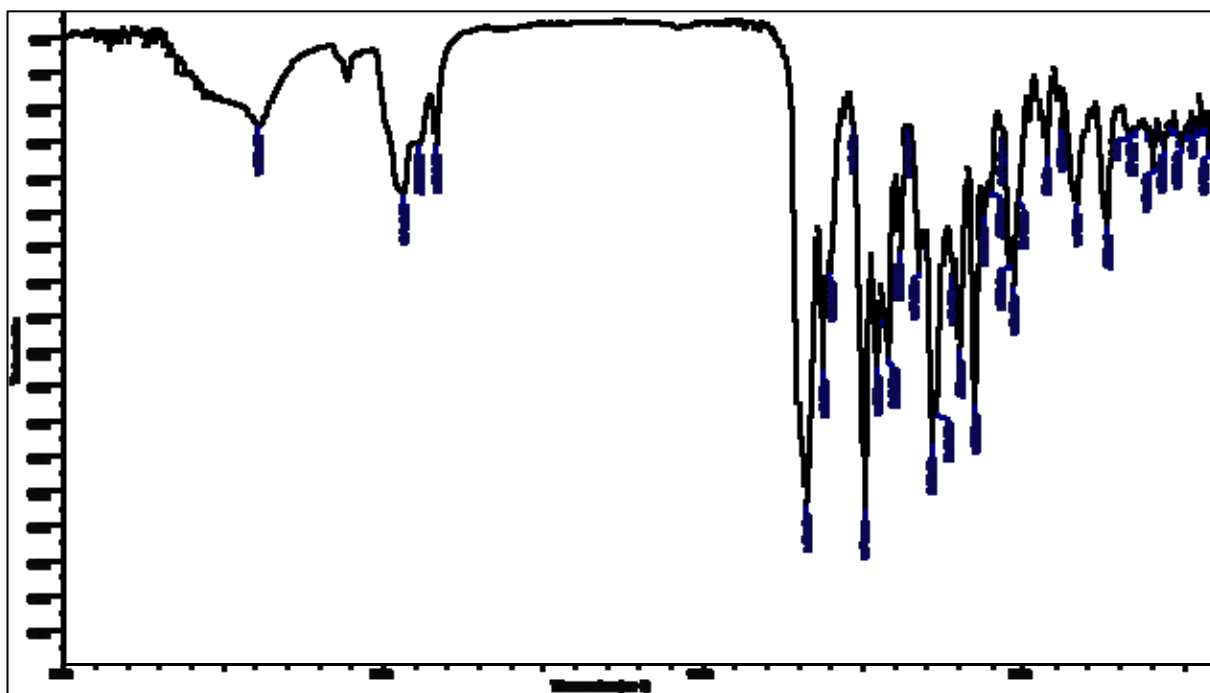
ANEXO I-2C. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ 2c.



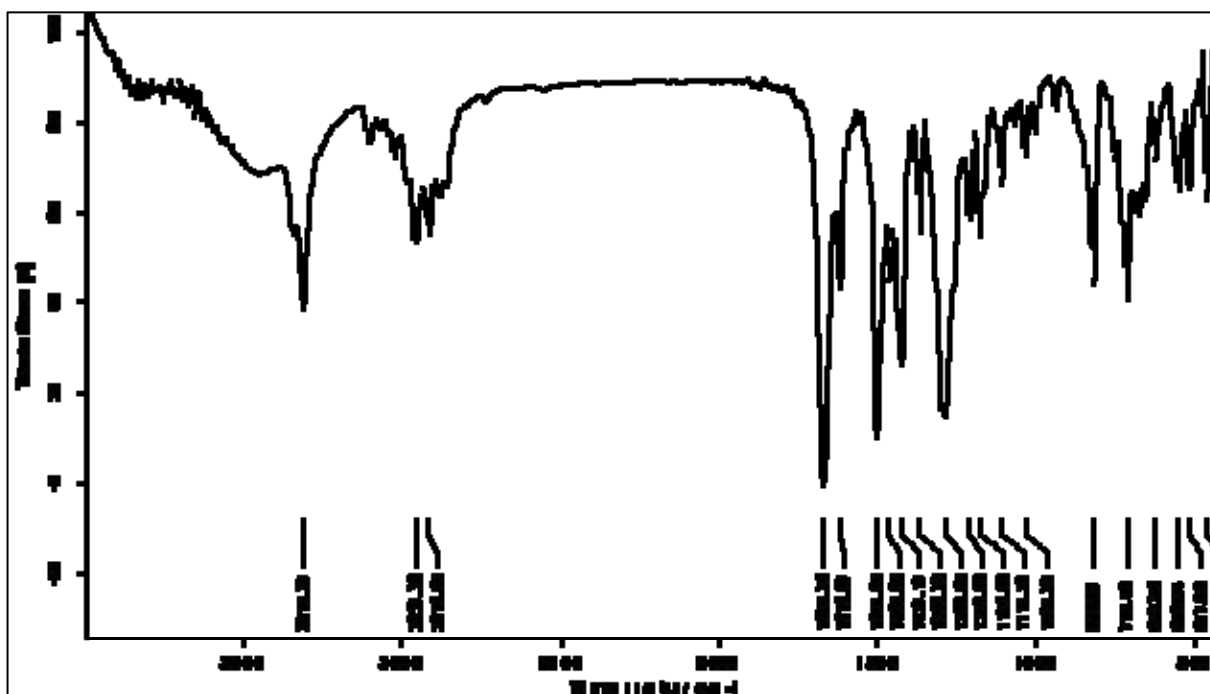
ANEXO I-2D. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ 2d.



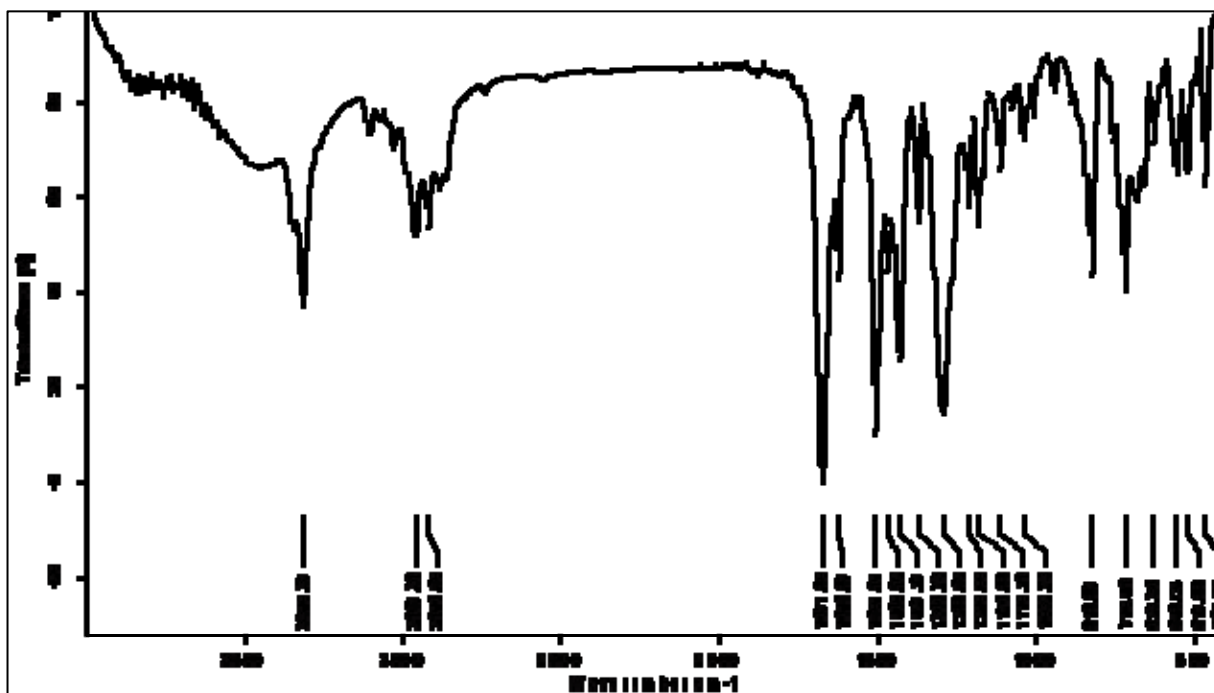
ANEXO I-2E. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ 2e.



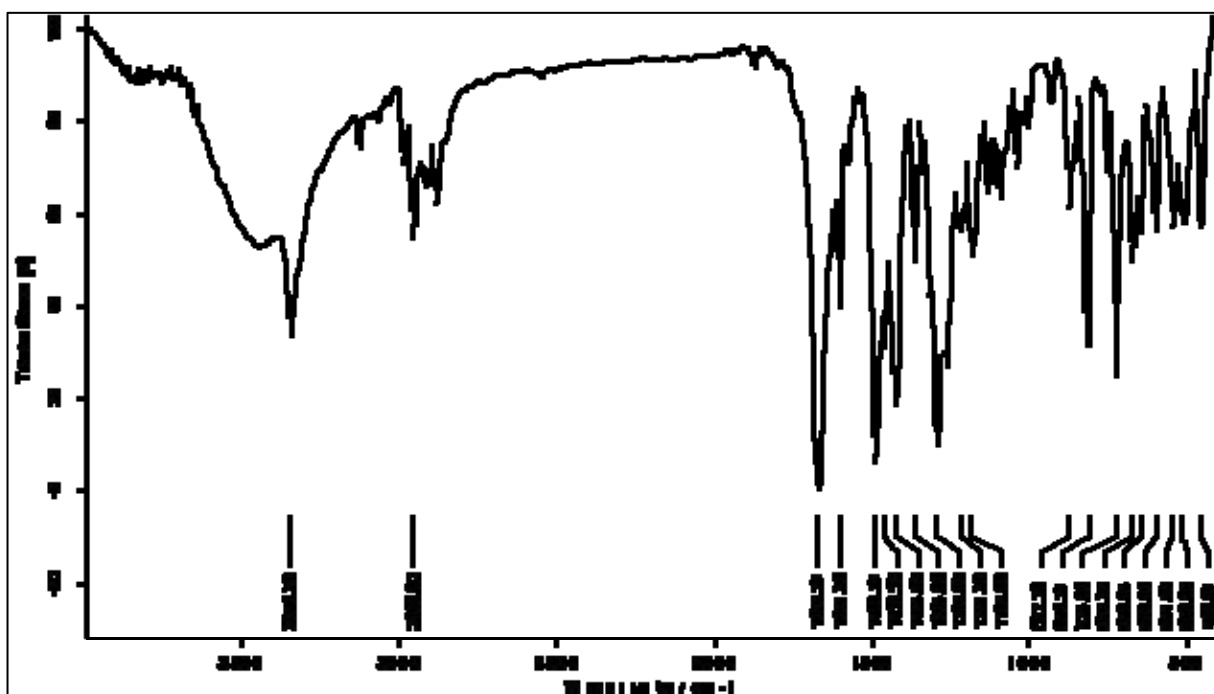
ANEXO I-2F. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ 2f.



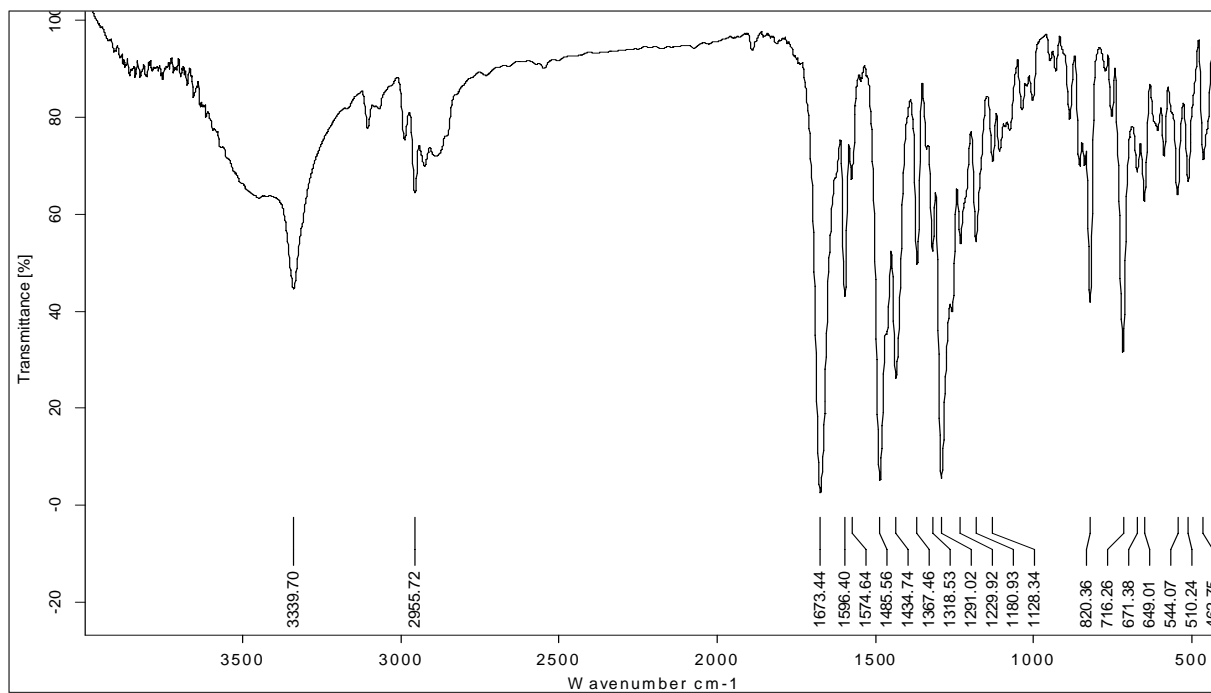
ANEXO I-2G. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ 2g.



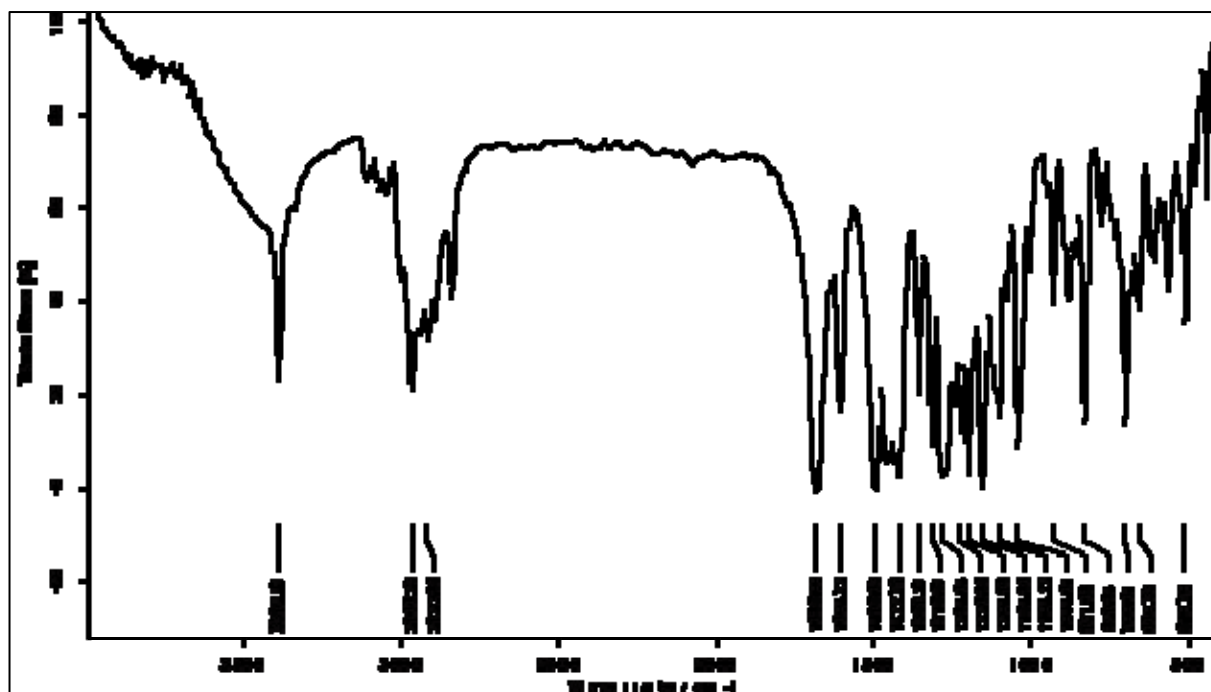
ANEXO I-2H. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ 2h.



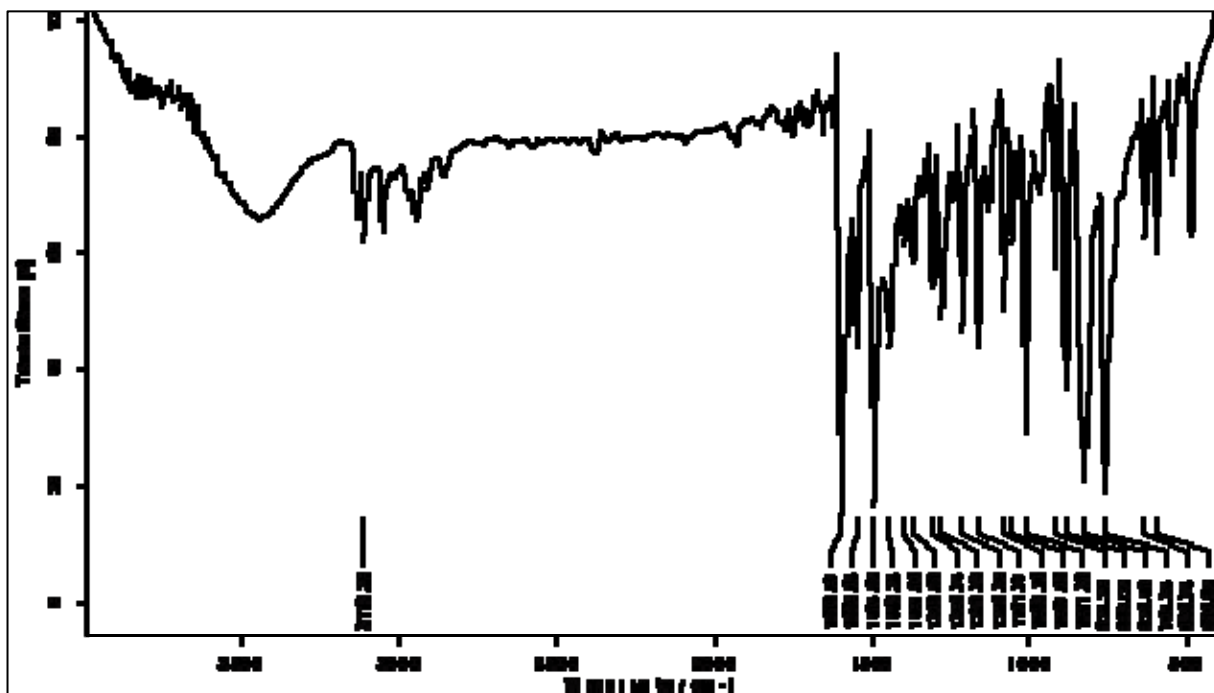
ANEXO I-2I. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ 2i.



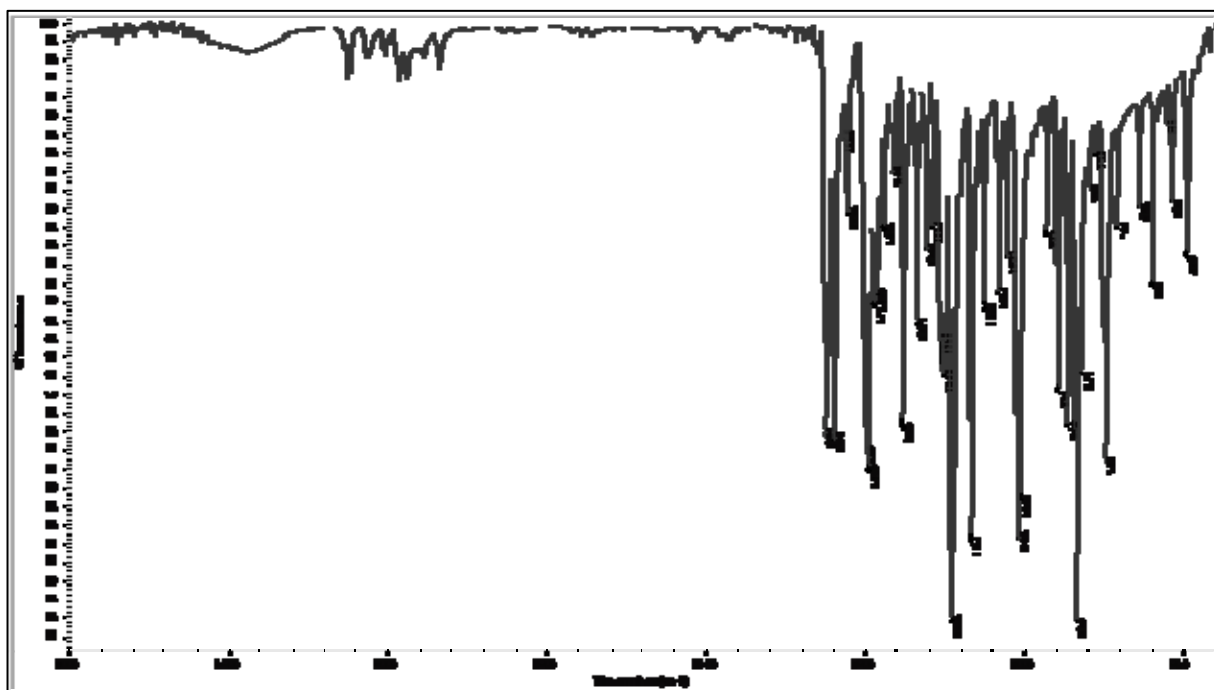
ANEXO I-2J. Espectro de Infrarrojo de la 1,2,3,4-THQ 2j.



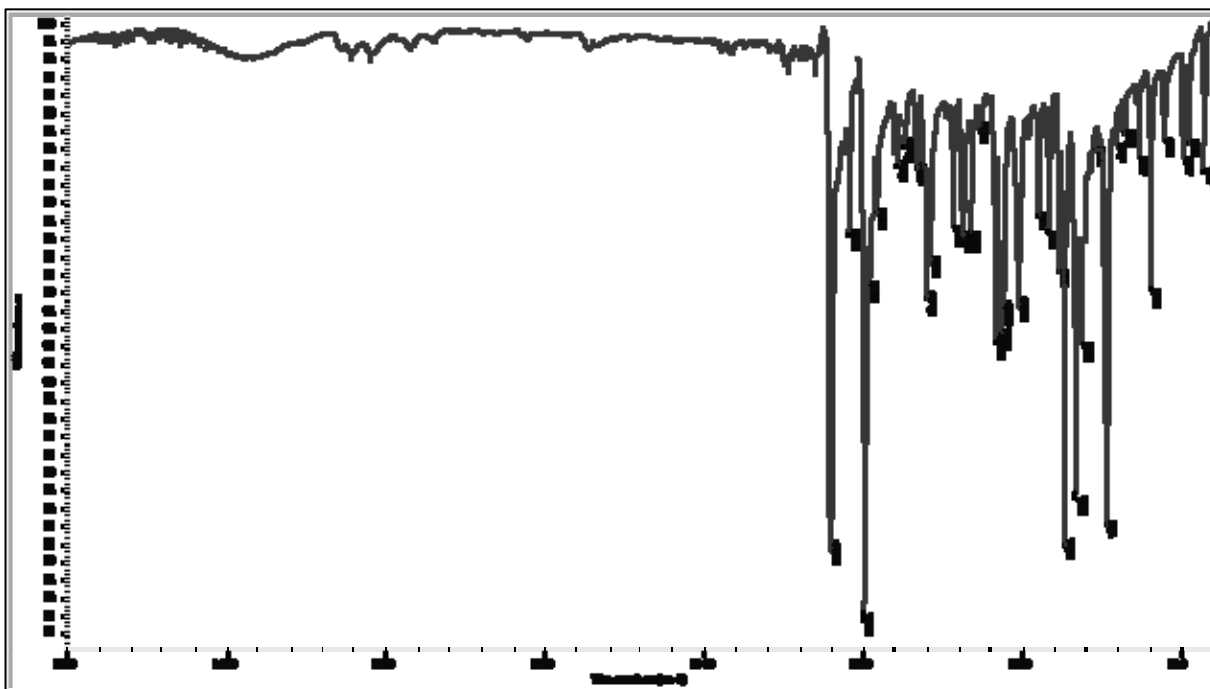
ANEXO I-3A. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina *3a*.



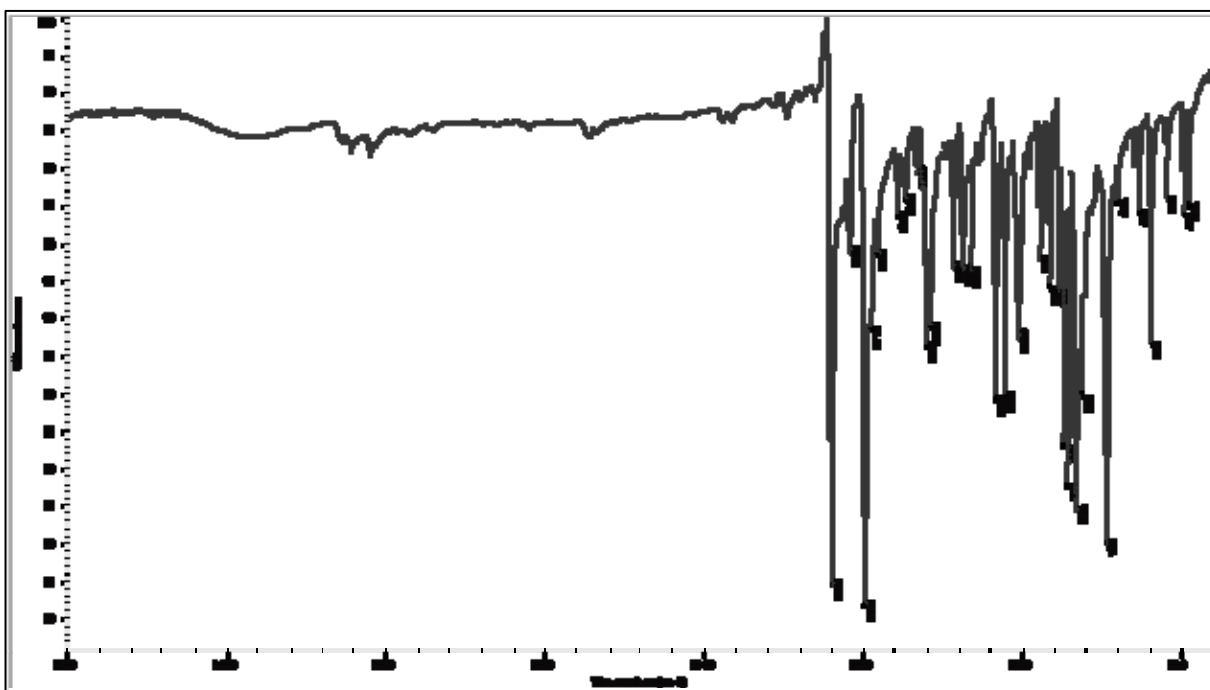
ANEXO I-3B. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina *3b*.



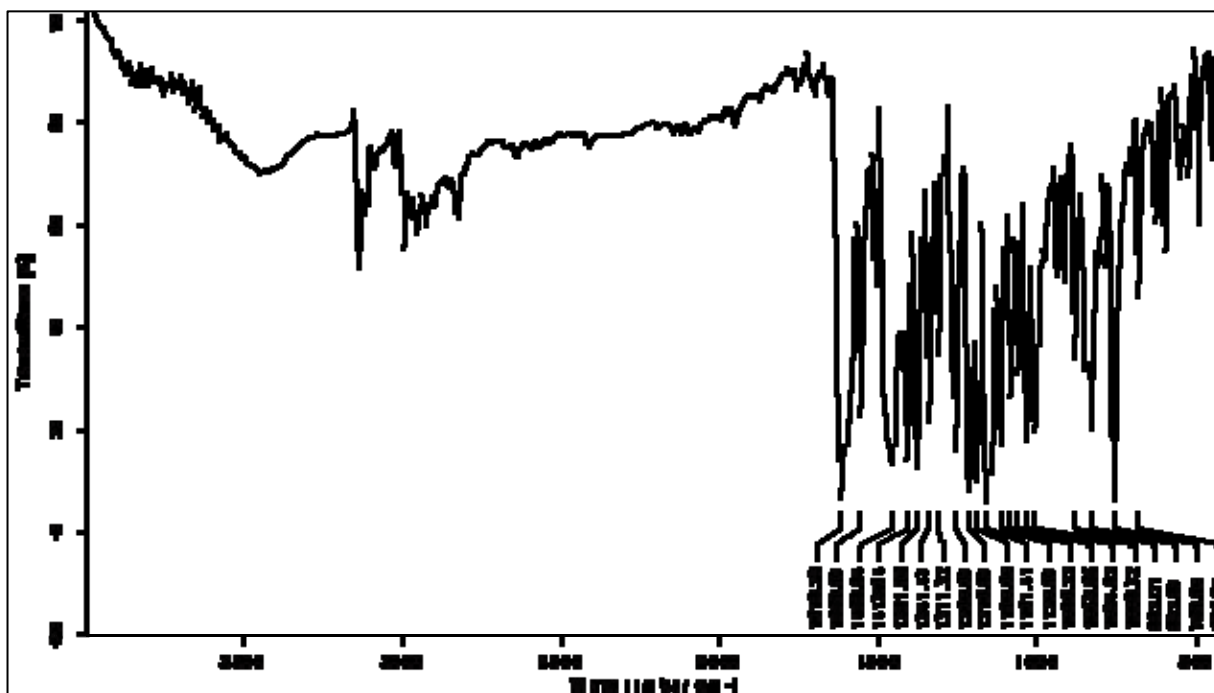
ANEXO I-3C. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina 3c.



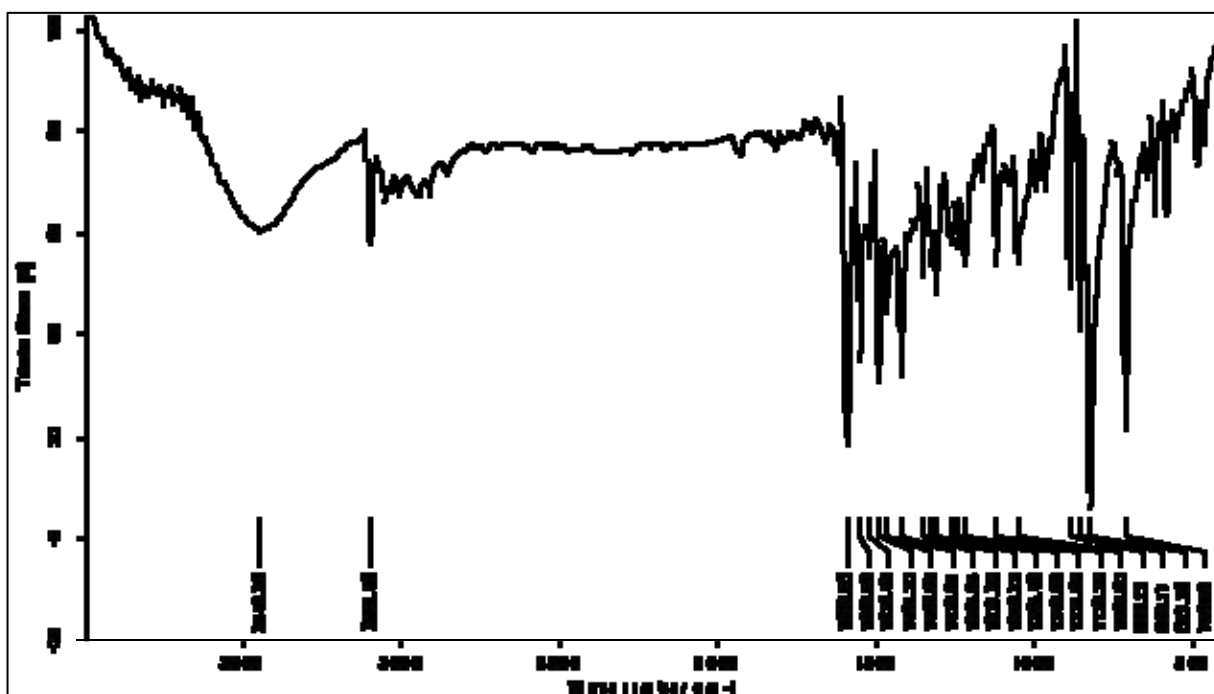
ANEXO I-3D. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina 3d.



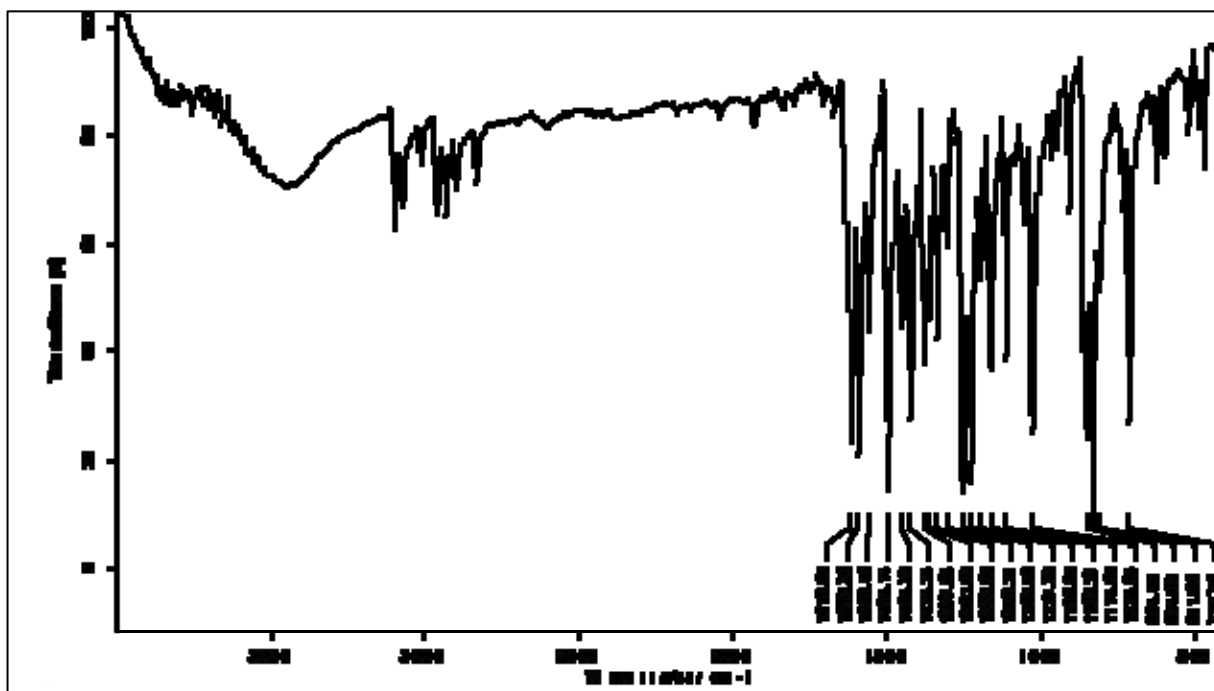
ANEXO I-3E. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina 3e.



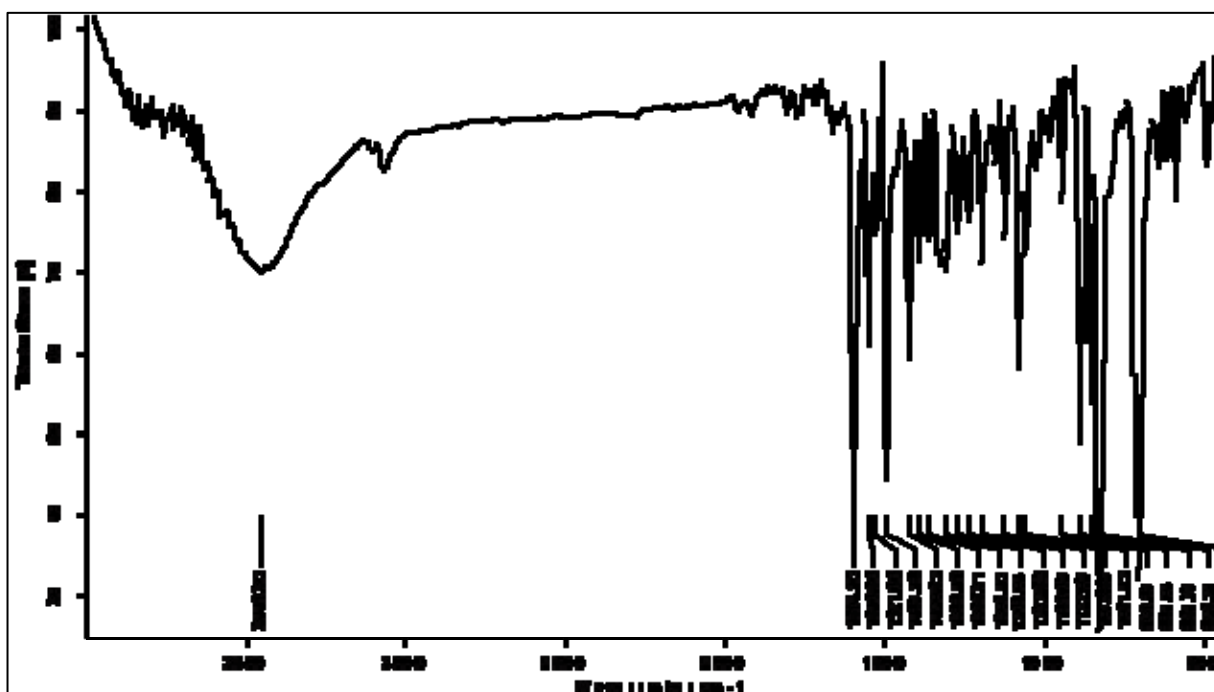
ANEXO I-3F. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina 3f.



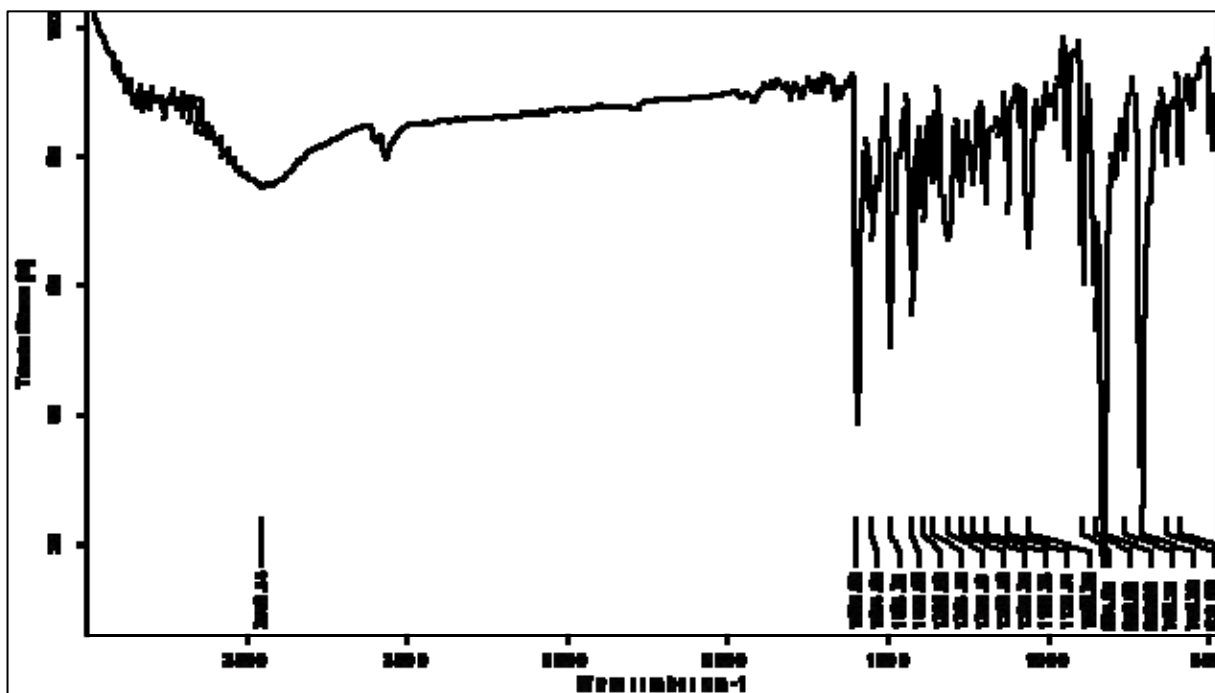
ANEXO I-3G. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina 3g.



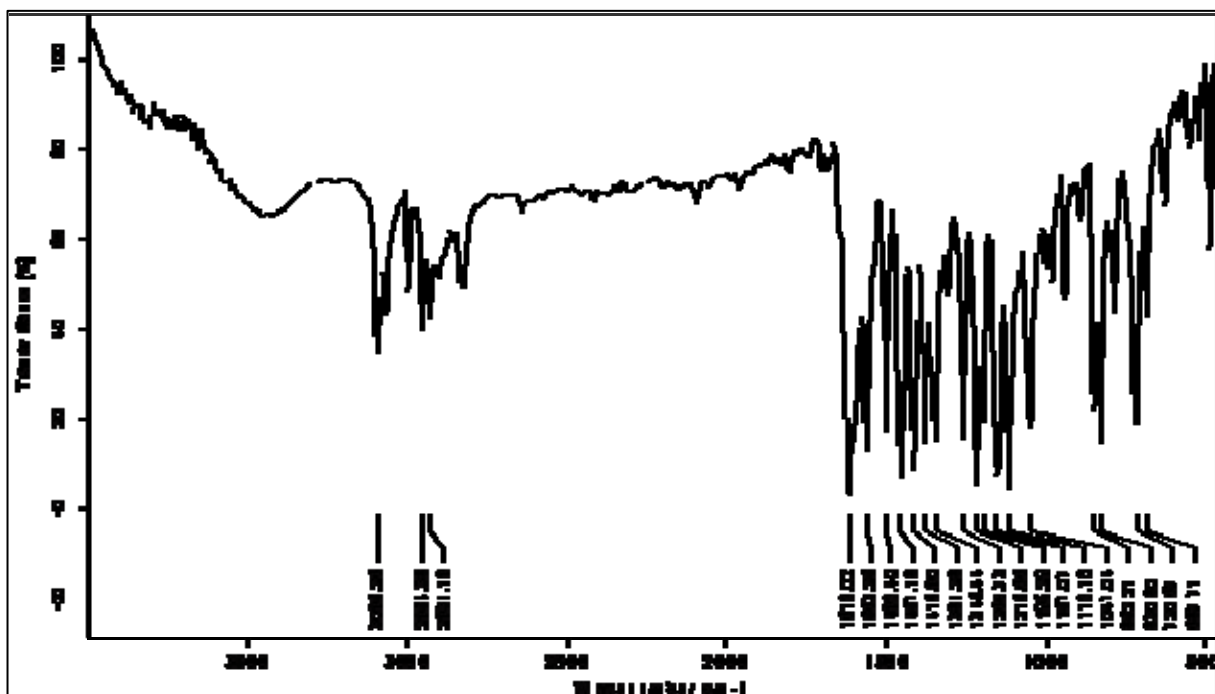
ANEXO I-3H. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina 3h.



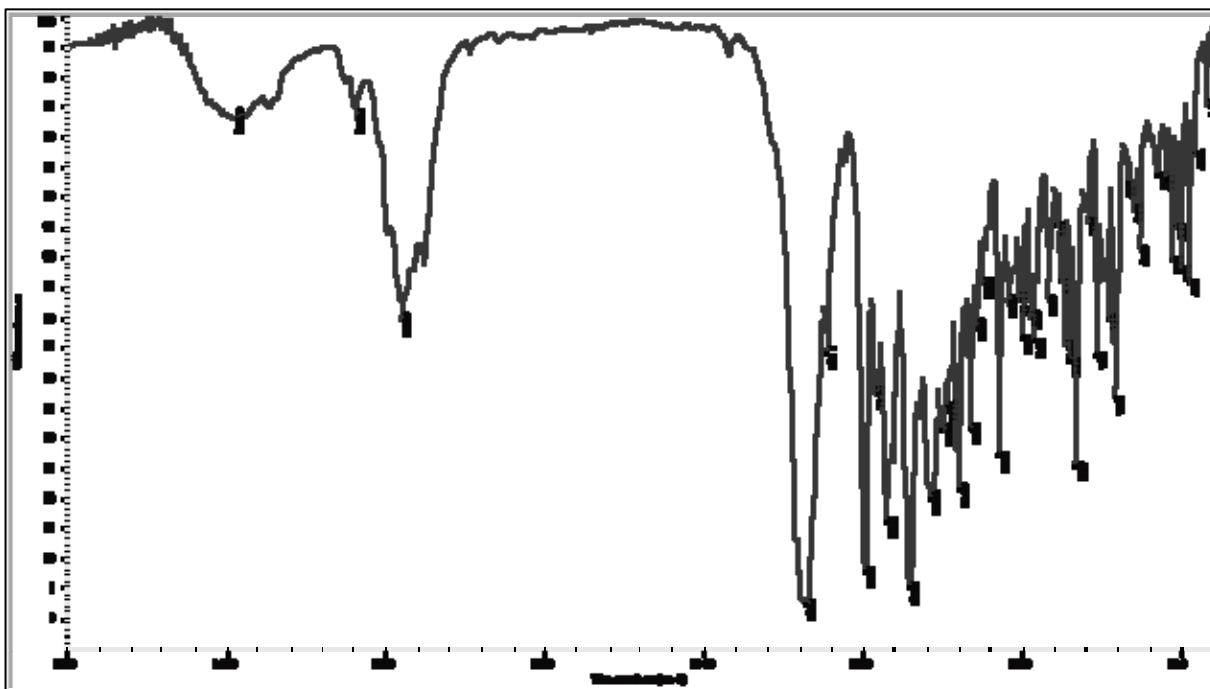
ANEXO I-3I. Espectro de Infrarrojo de la mezcla (1:2) de las Quinolina 3ii y 3i.



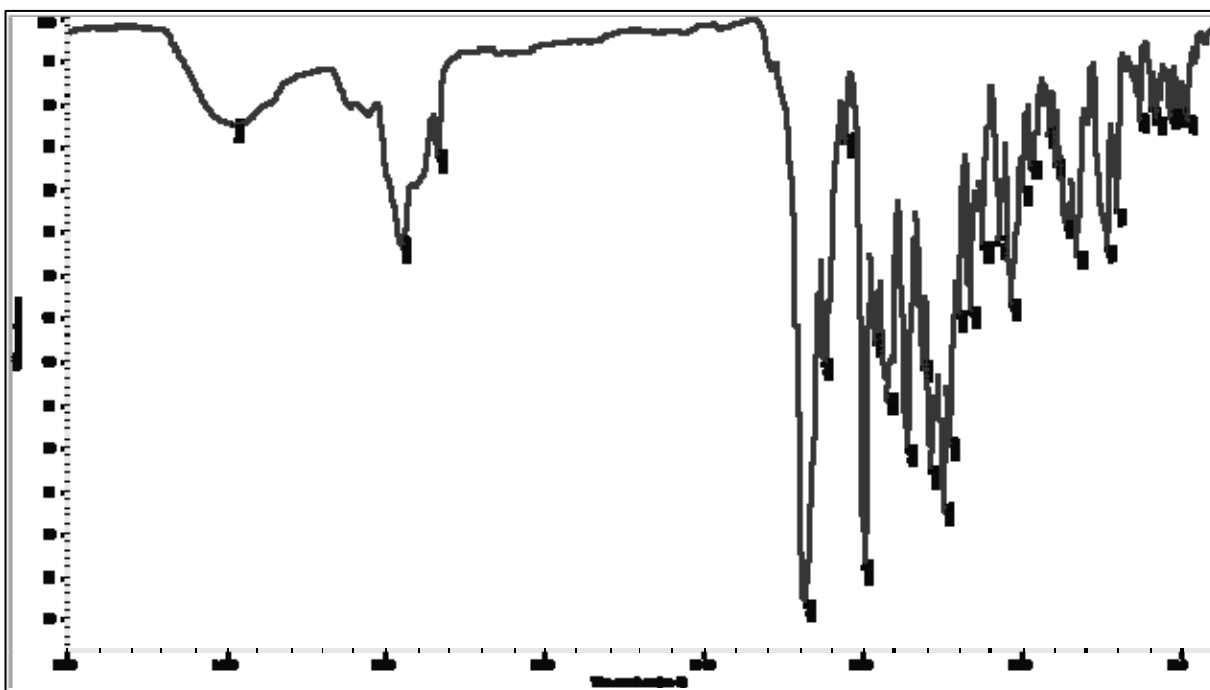
ANEXO I-3J. Espectro de Infrarrojo de la Quinolina 3j.



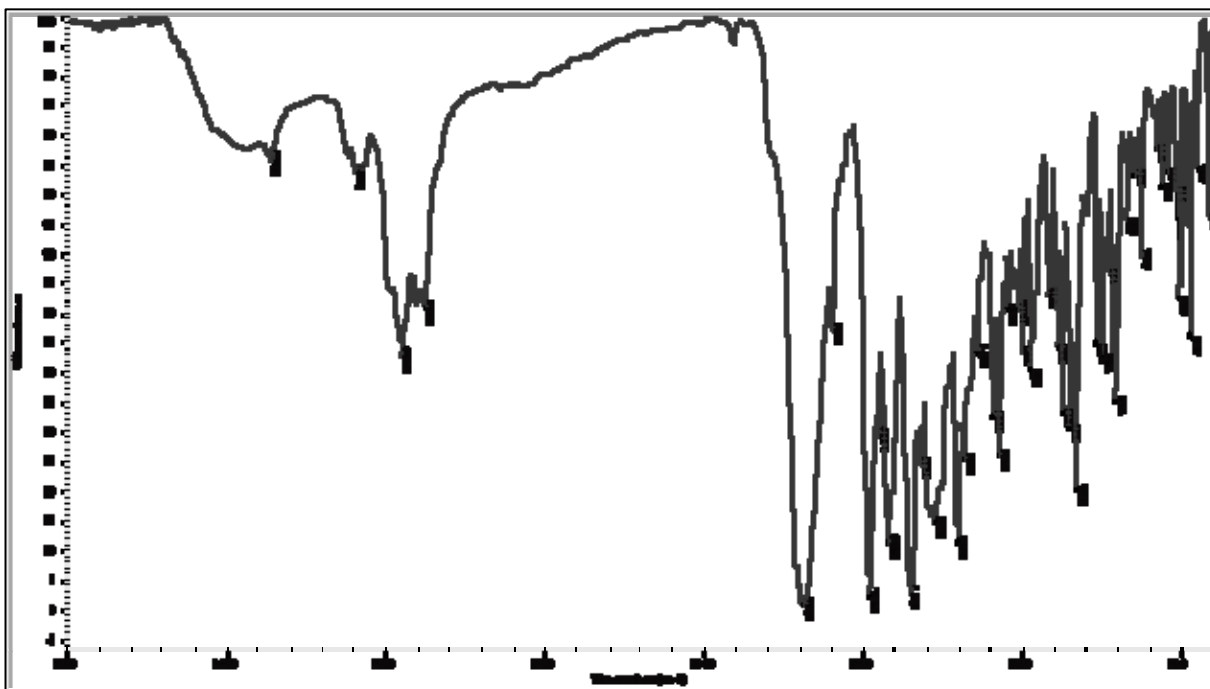
ANEXO I-4A. Espectro IR del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolínico 4a.



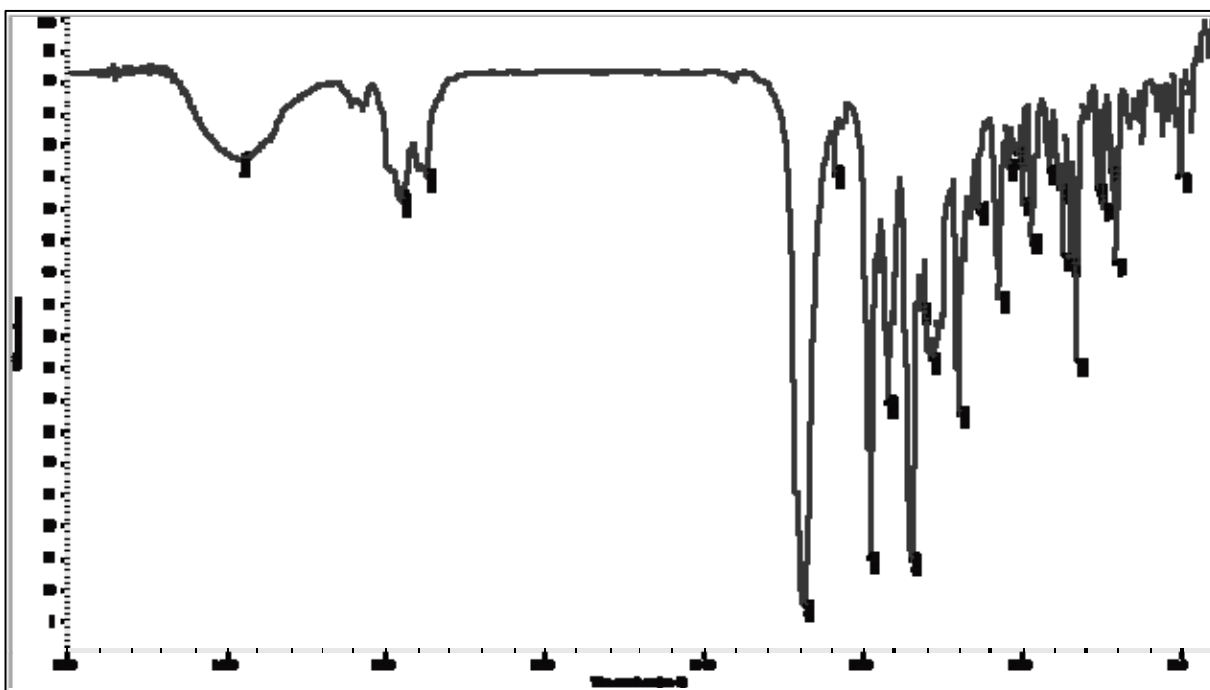
ANEXO I-4B. Espectro IR del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolínico 4b.



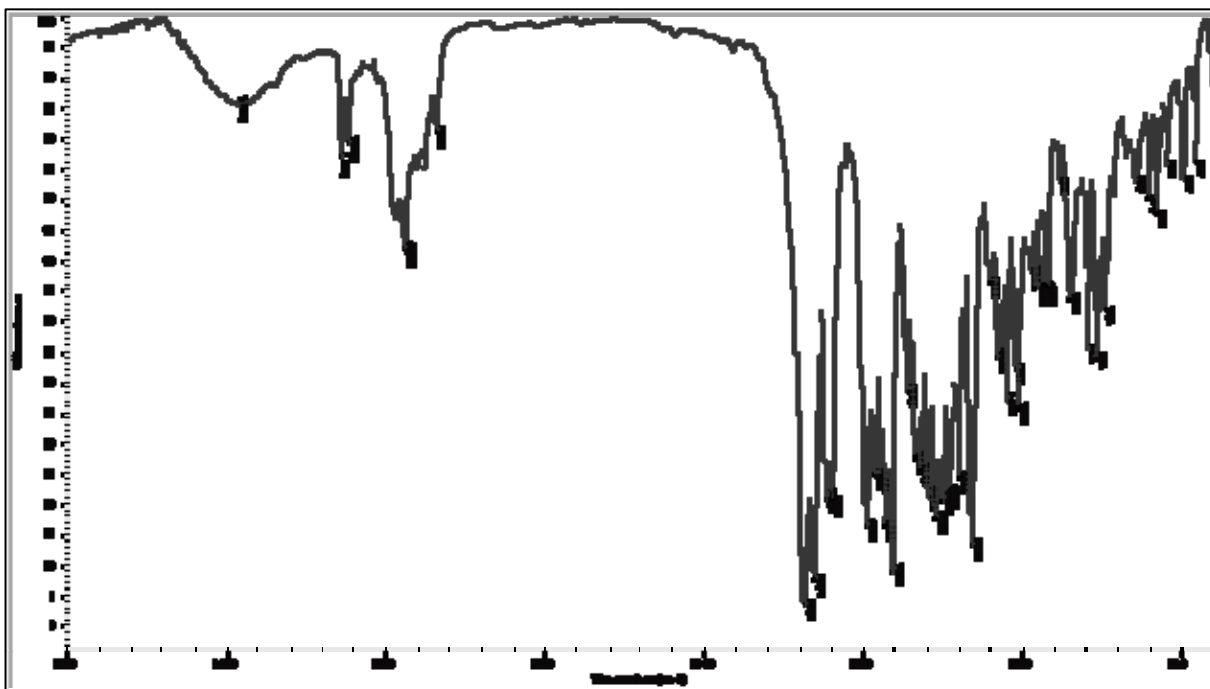
ANEXO I-4C. Espectro IR del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolínico 4c.



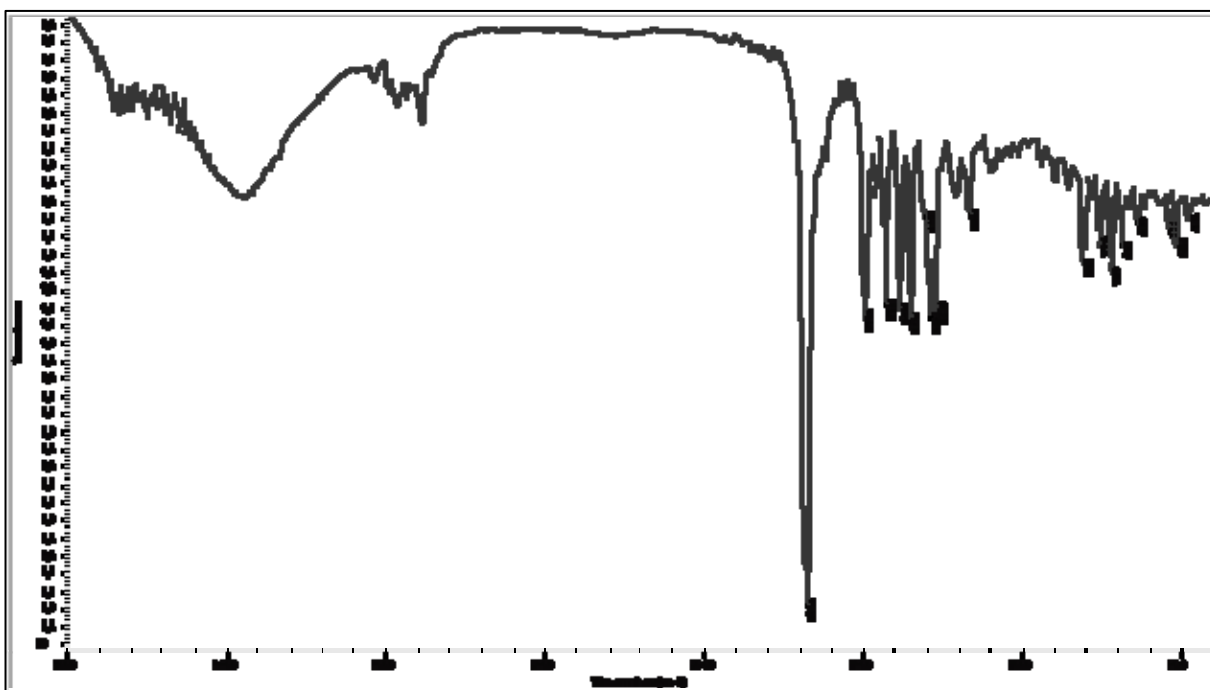
ANEXO I-4D. Espectro IR del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolínico 4d.



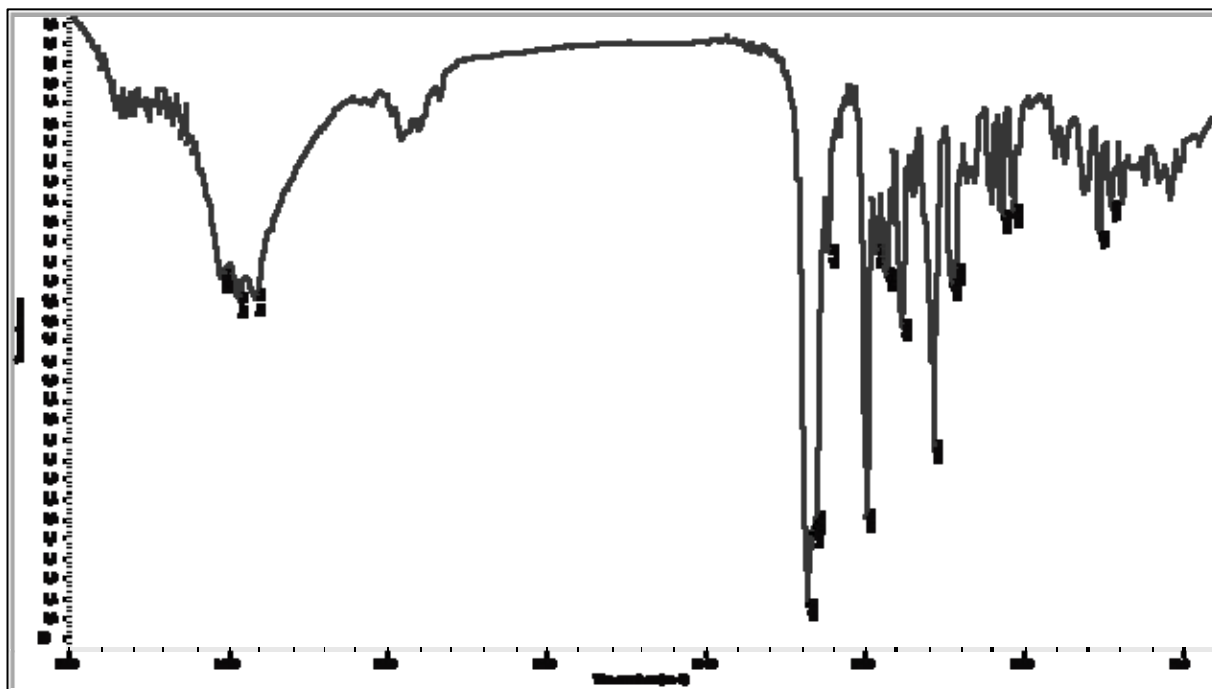
ANEXO I-4E. Espectro IR del compuesto tetrahydroquinolínico 4e.



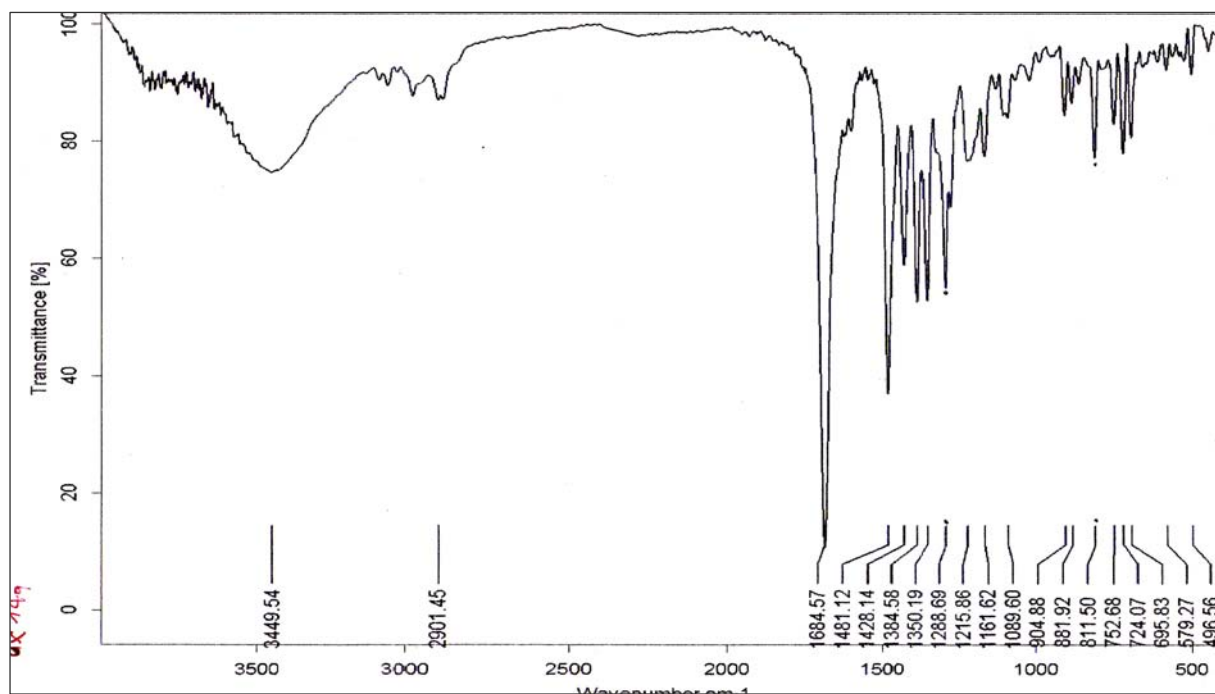
ANEXO I-5A. Espectro IR de la Isoindolo[2,1-a]quinolina 5a.



ANEXO I-5B. Espectro IR de la Isoindolo[2,1-a]quinolina 5b.



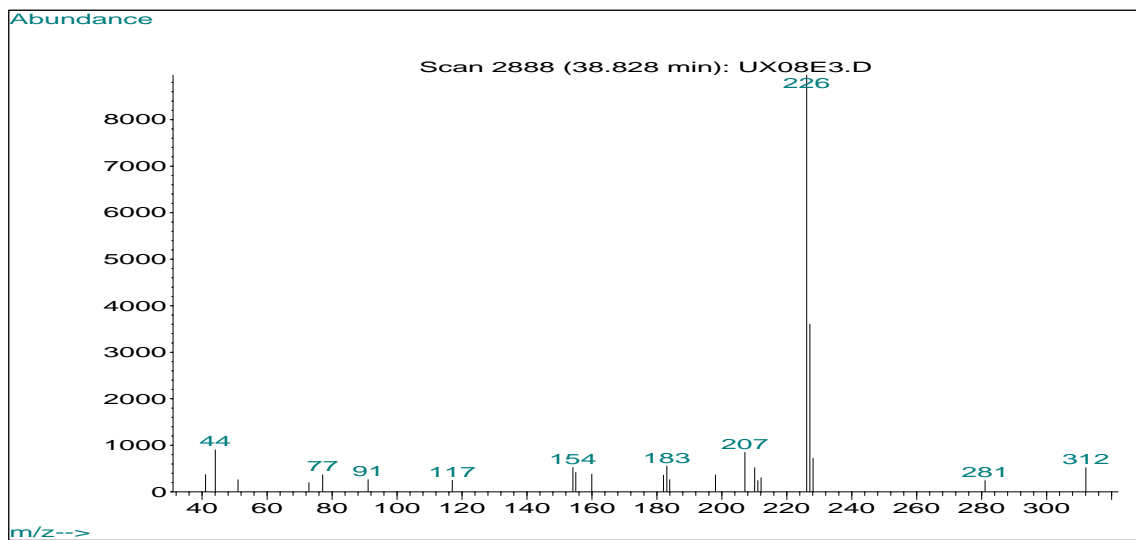
ANEXO I-5C. Espectro IR de la Isoindolo[2,1-a]quinolina 5c.



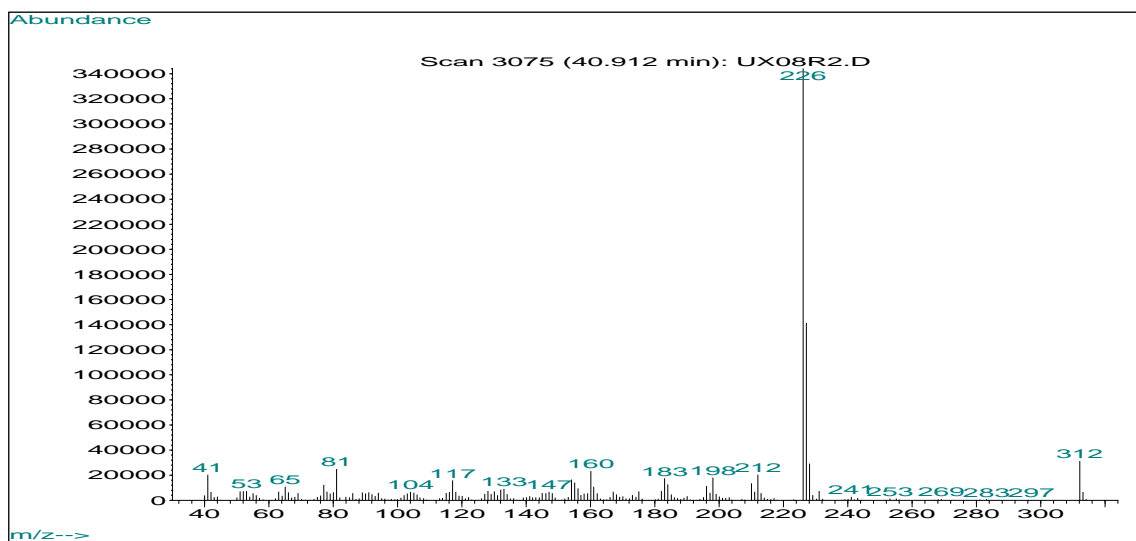
ANEXOS II

Fragmentogramas de los compuestos sintetizados

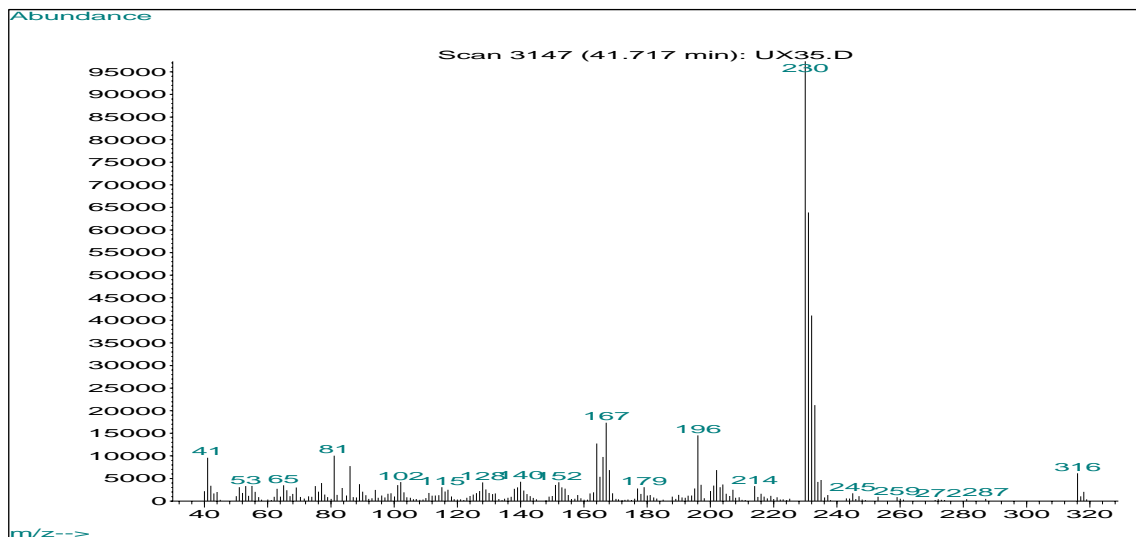
ANEXO II-2A. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ 2a.



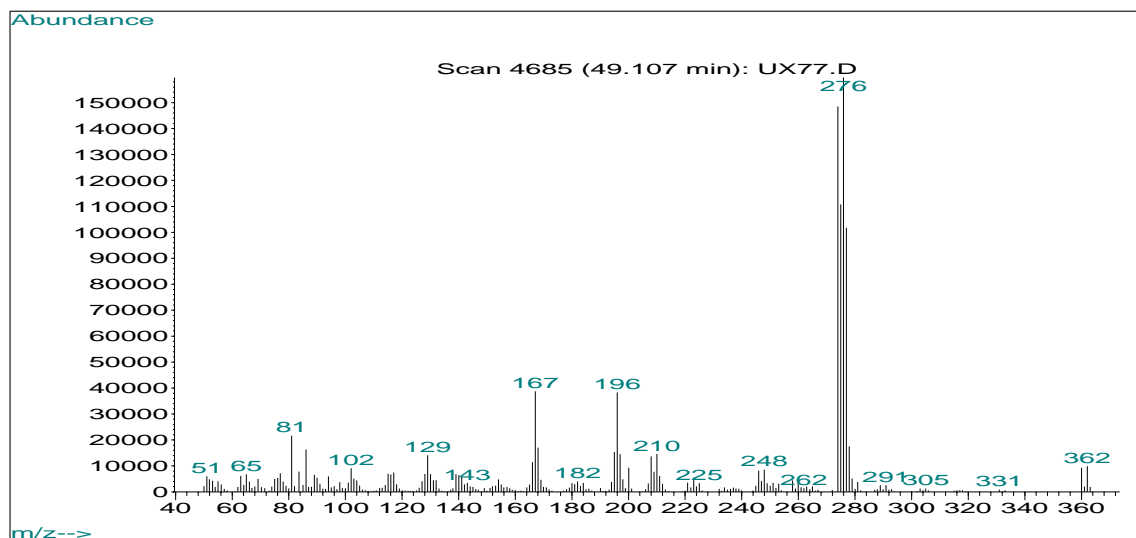
ANEXO II-2B. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ 2b.



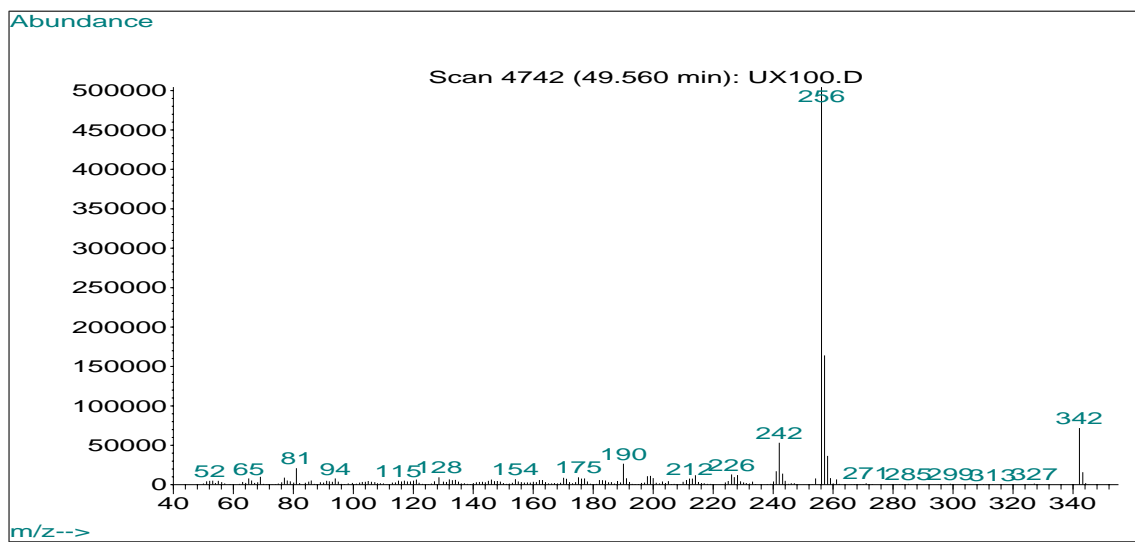
ANEXO II-2C. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ 2c.



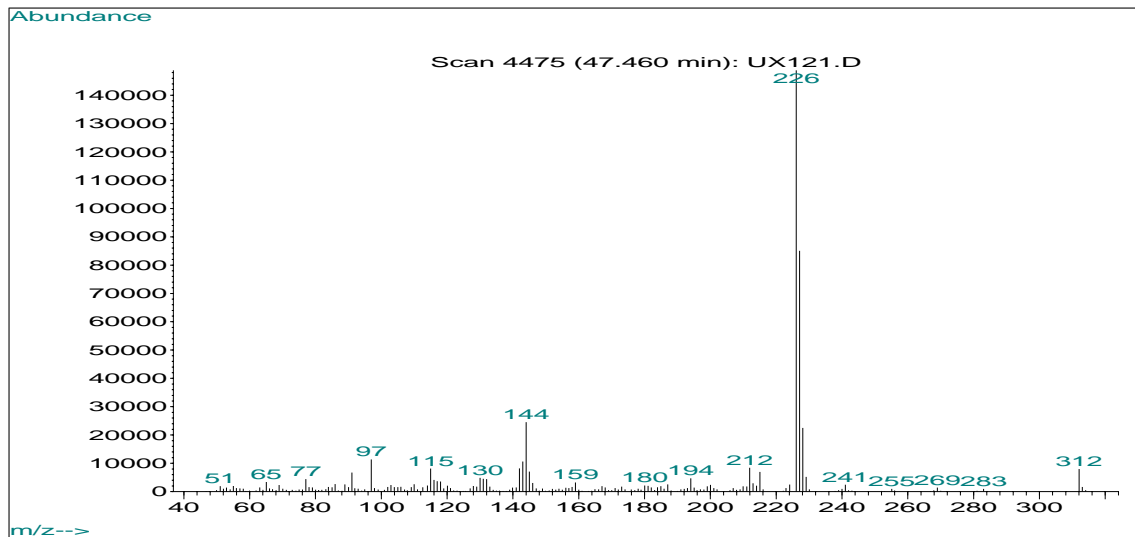
ANEXO II-2D. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ 2d.



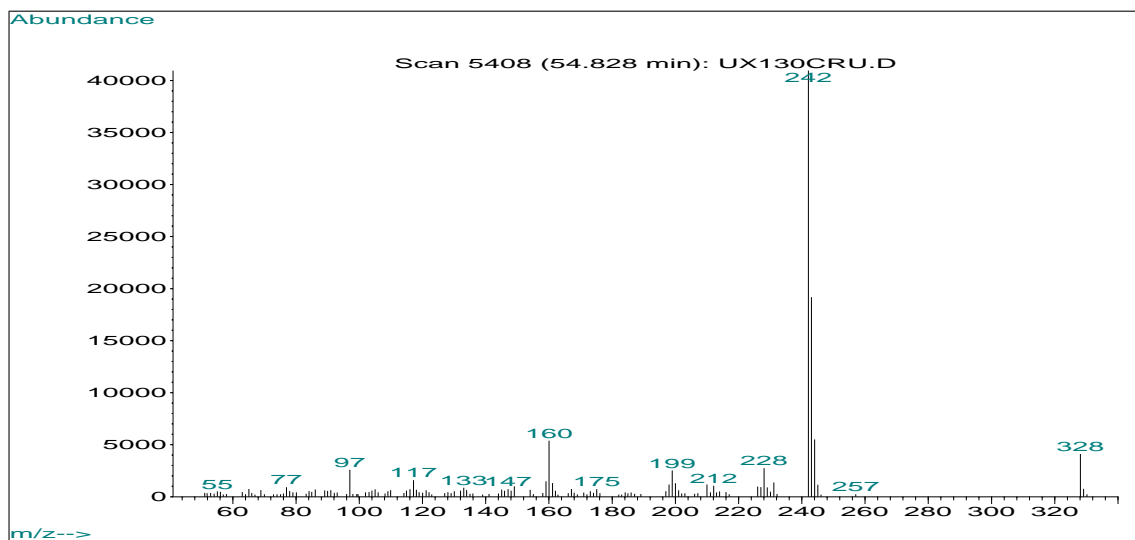
ANEXO II-2E. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ 2e.



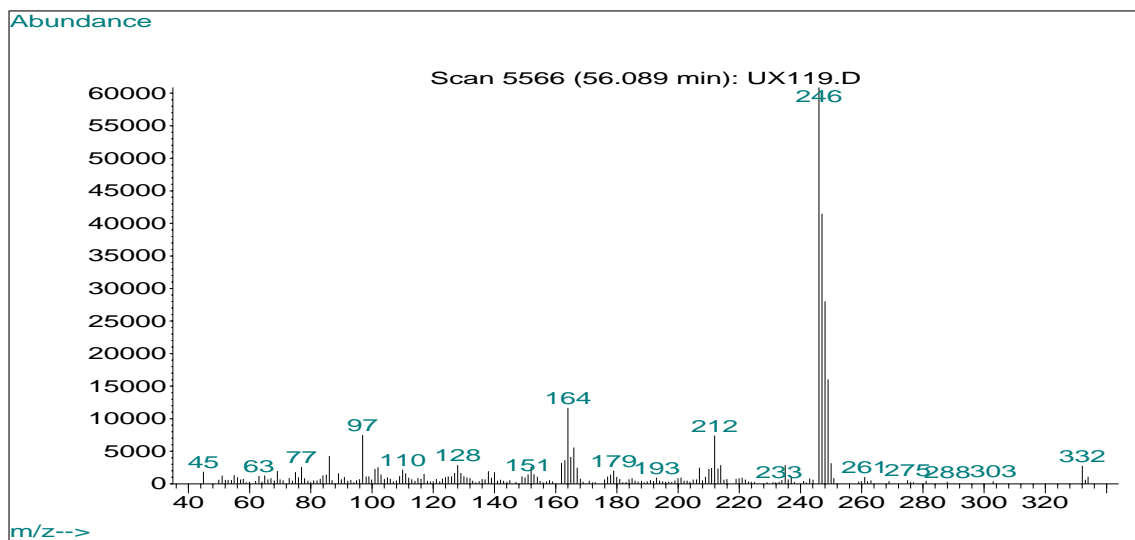
ANEXO II-2F. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ 2f.



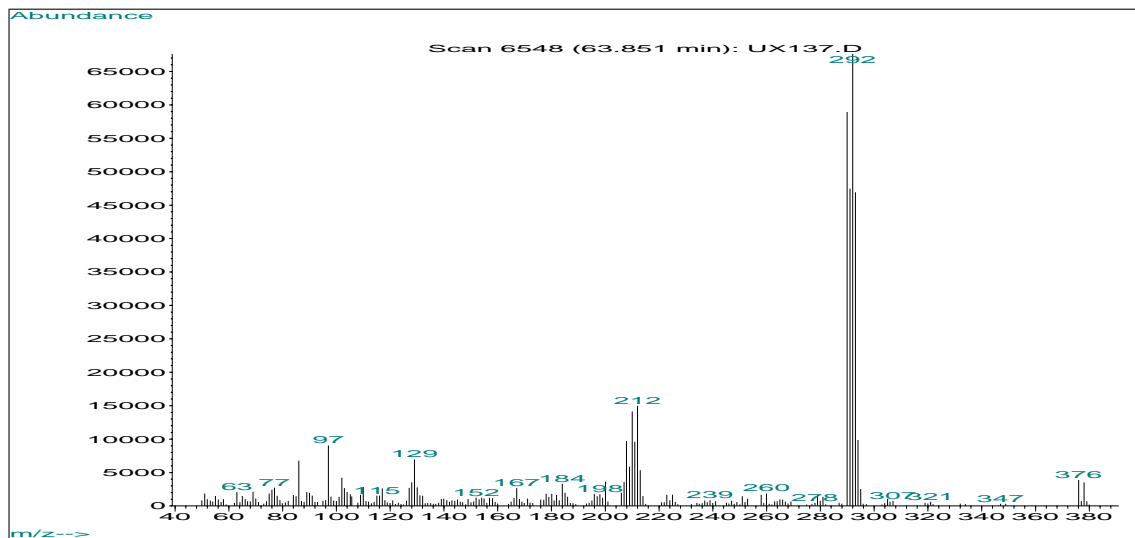
ANEXO II-2G. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ 2g.



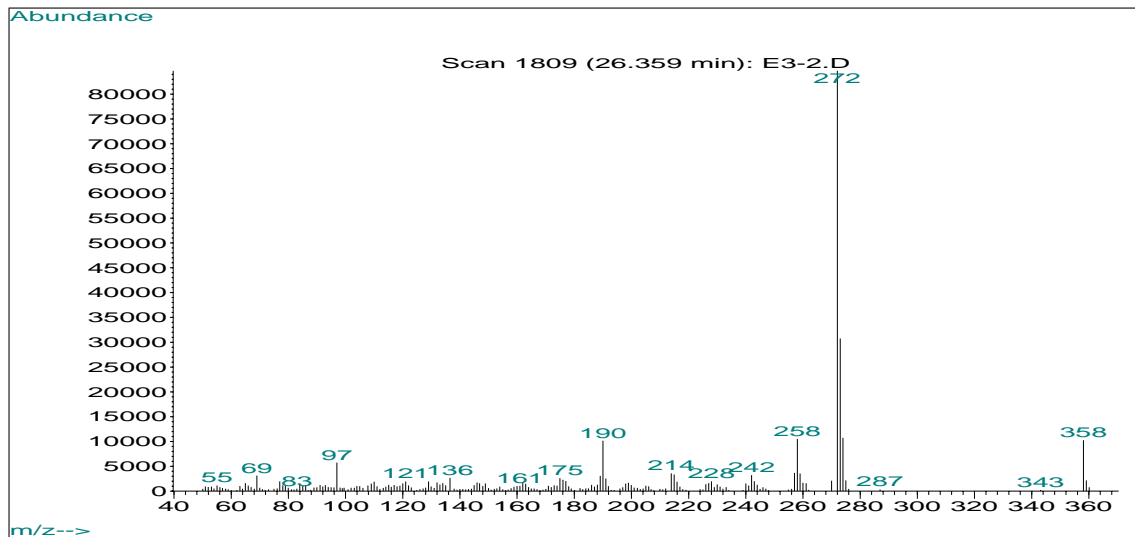
ANEXO II-2H. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ 2h.



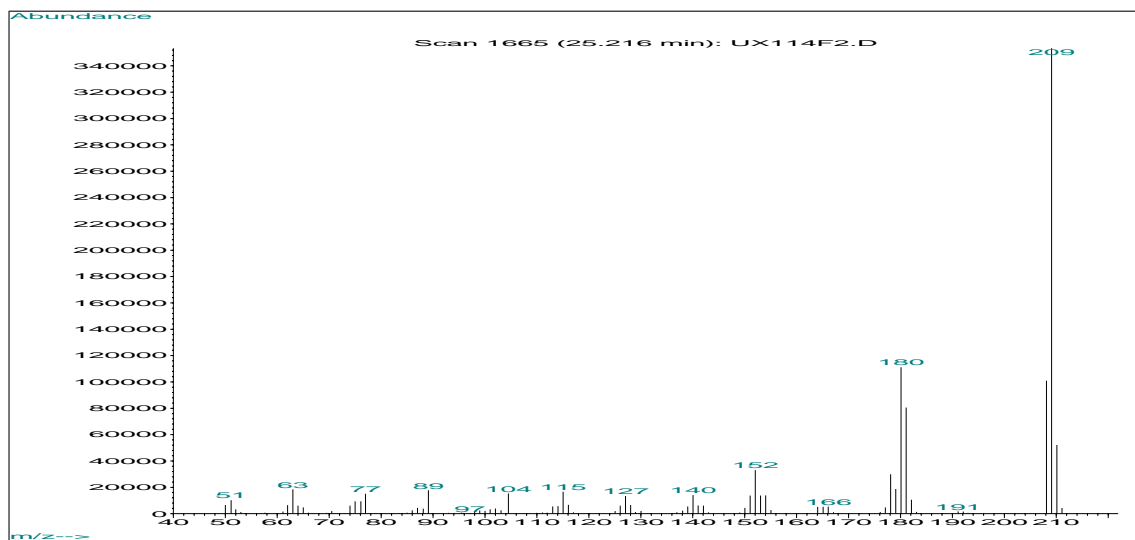
ANEXO II-2I. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ 2i.



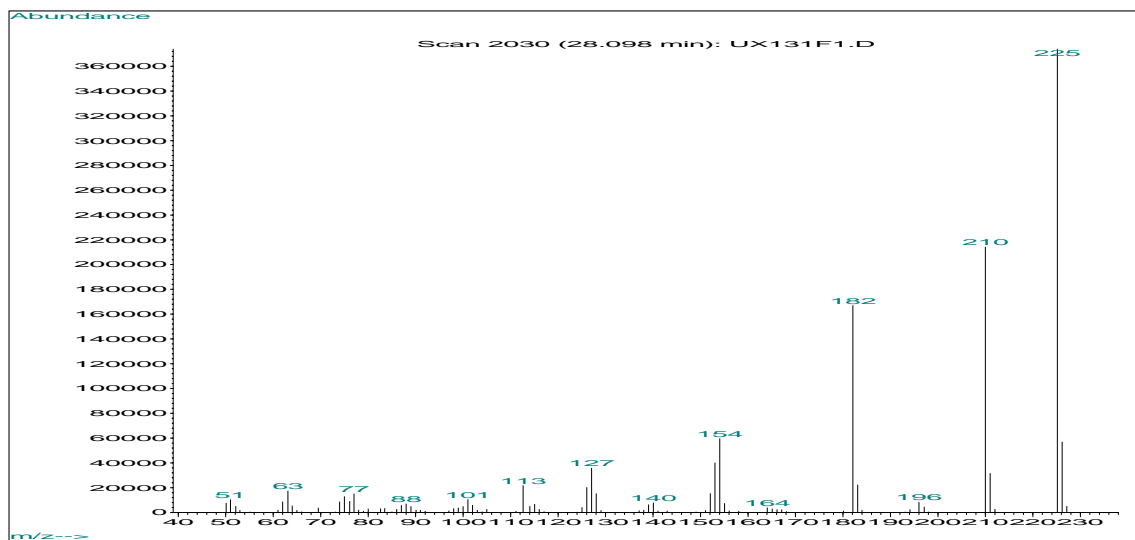
ANEXO II-2J. Fragmentograma de la 1,2,3,4-THQ 2j.



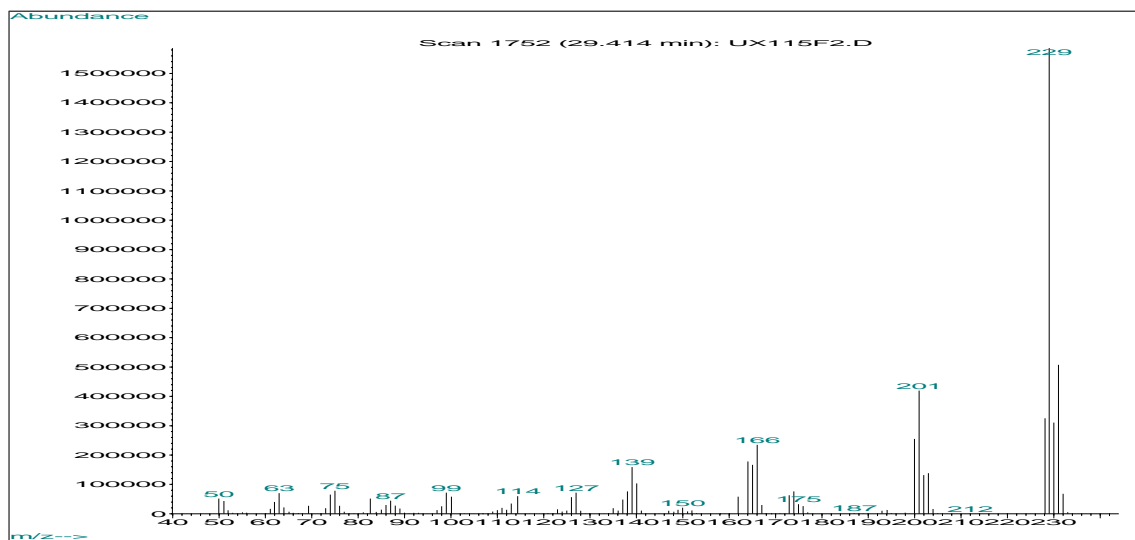
ANEXO II-3A. Fragmentograma de la Quinolina 3a.



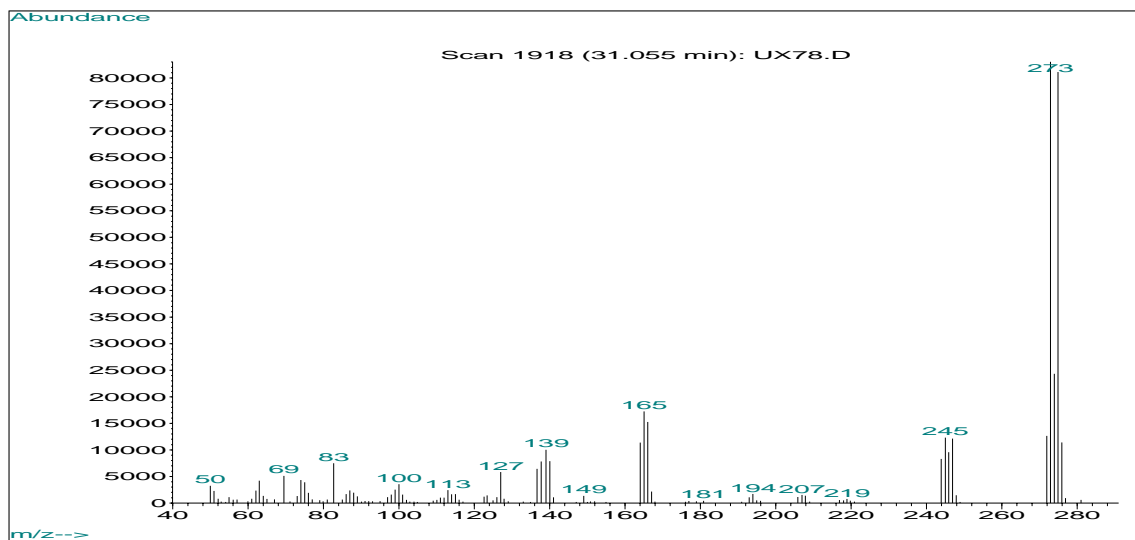
ANEXO II-3B. Fragmentograma de la Quinolina 3b.



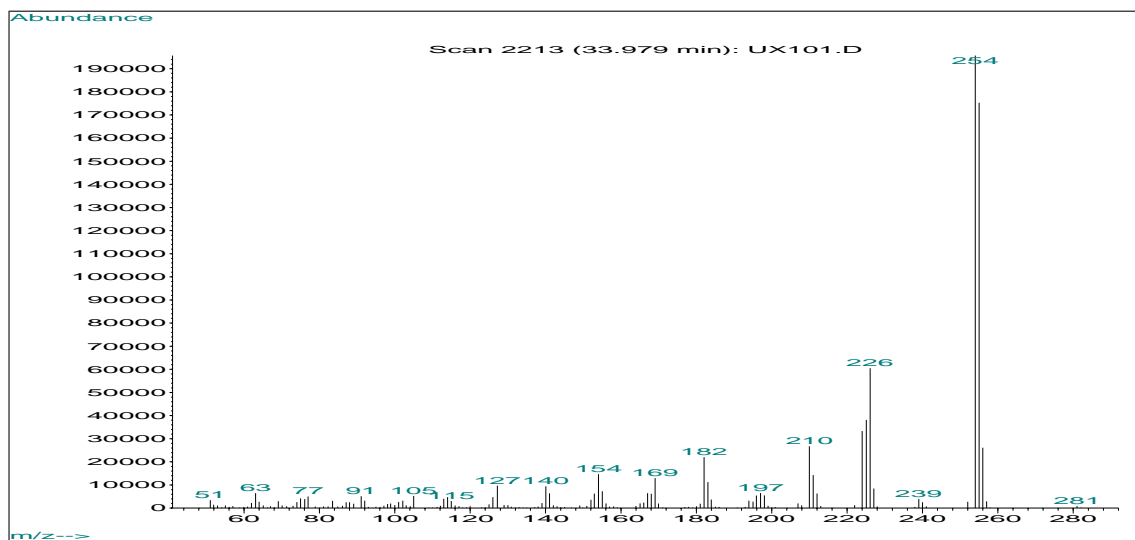
ANEXO II-3C. Fragmentograma de la Quinolina 3c.



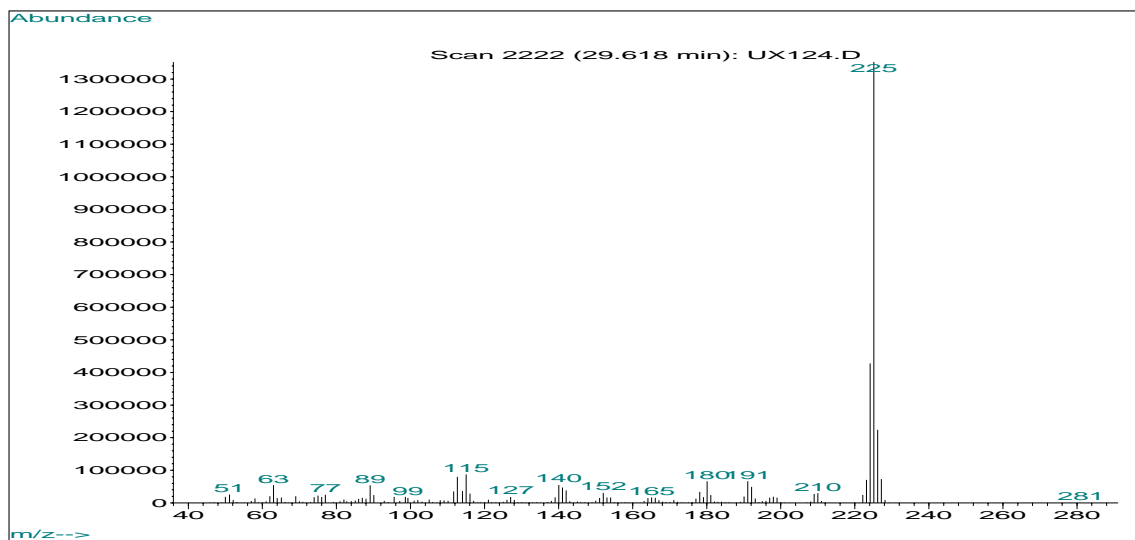
ANEXO II-3D. Fragmentograma de la Quinolina 3d.



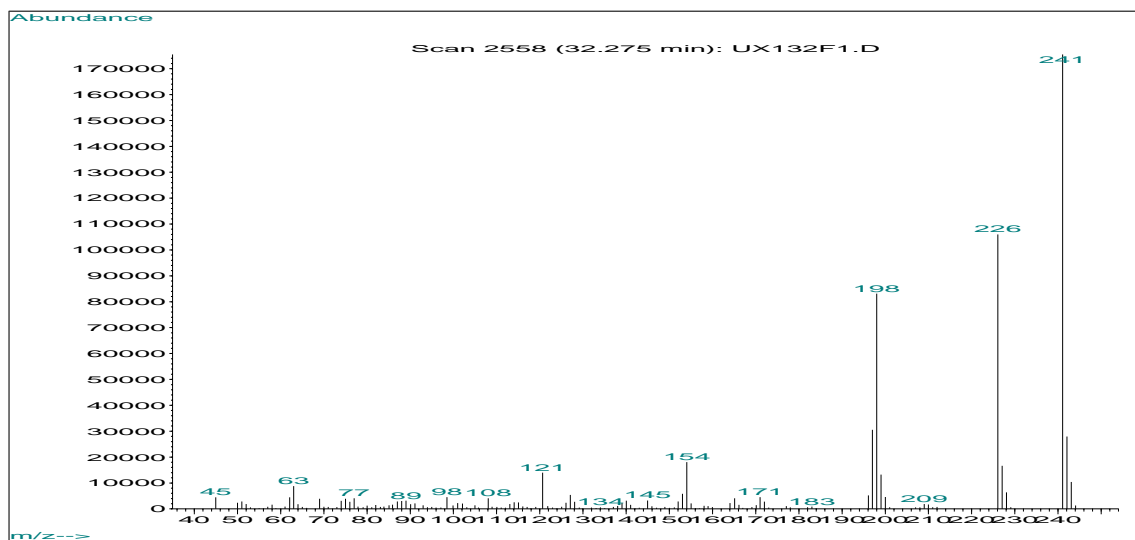
ANEXO II-3E. Fragmentograma de la Quinolina 3e.



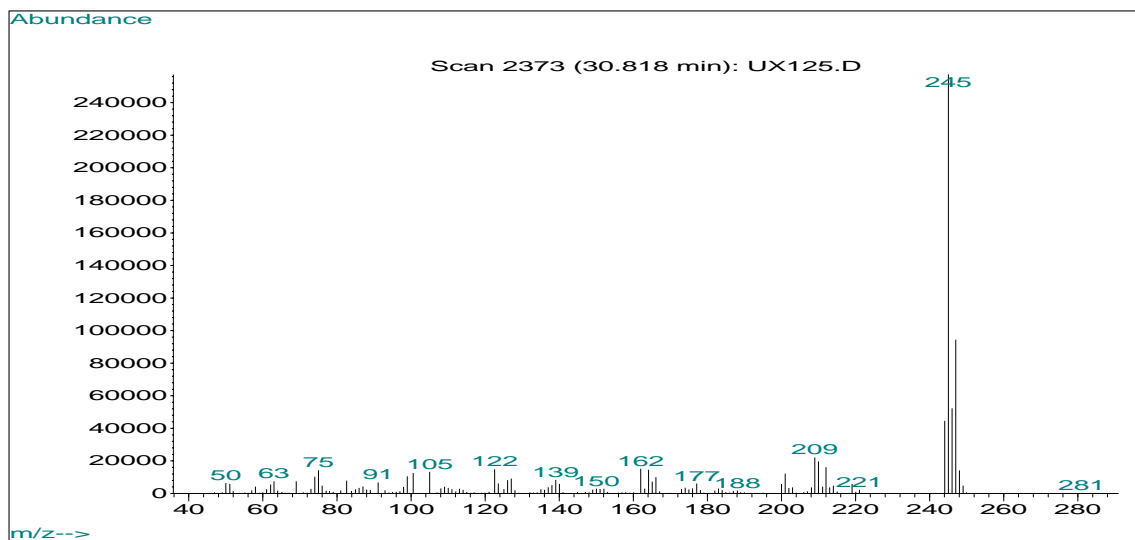
ANEXO II-3F. Fragmentograma de la Quinolina 3f.



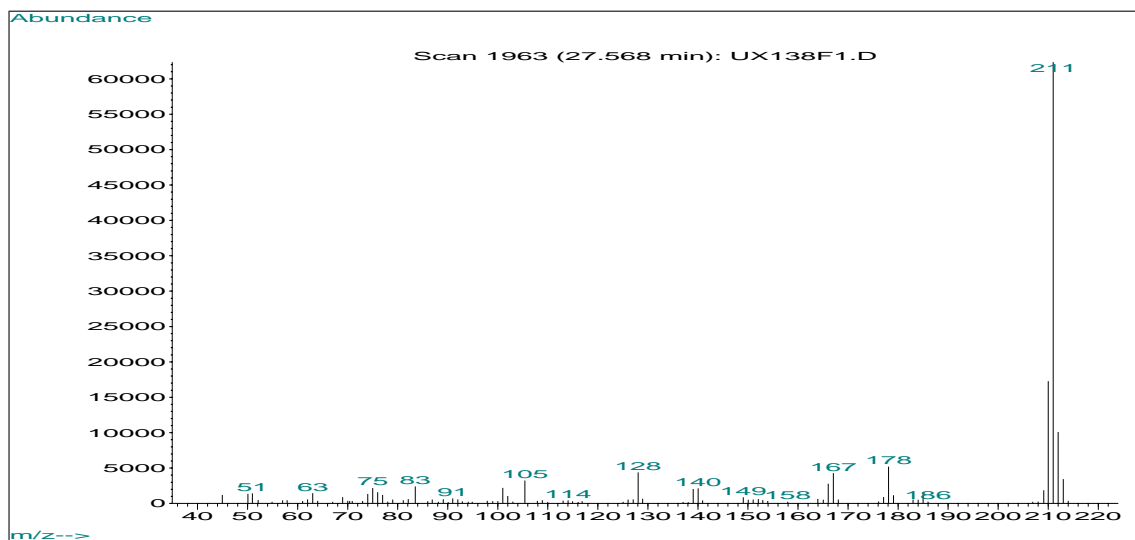
ANEXO II-3G. Fragmentograma de la Quinolina 3g.



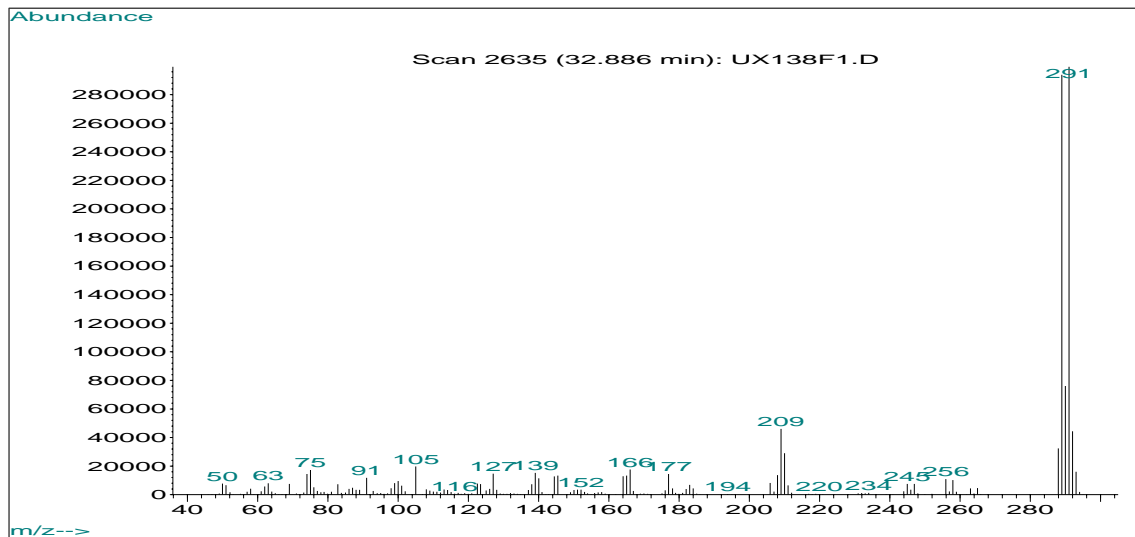
ANEXO II-3H. Fragmentograma de la Quinolina 3h.



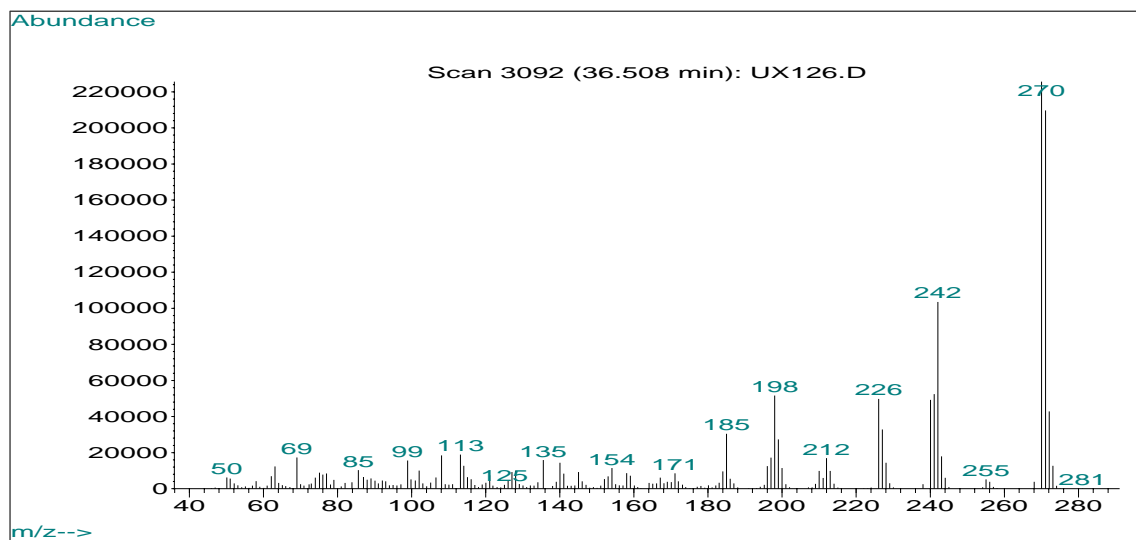
ANEXO II-3II. Fragmentograma de la Quinolina 3ii.



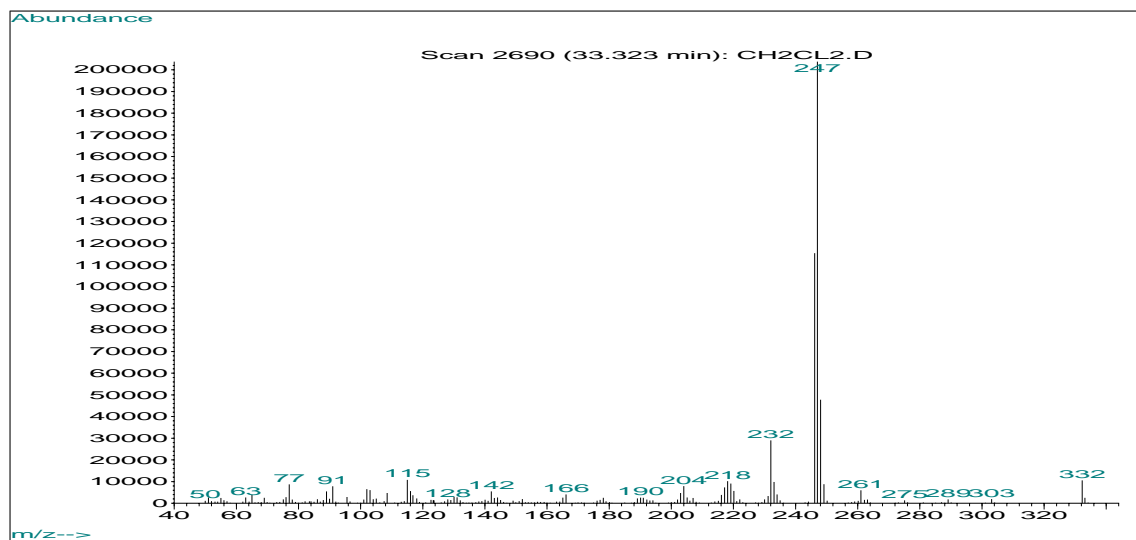
ANEXO II-3I. Fragmentograma de la Quinolina 3i.



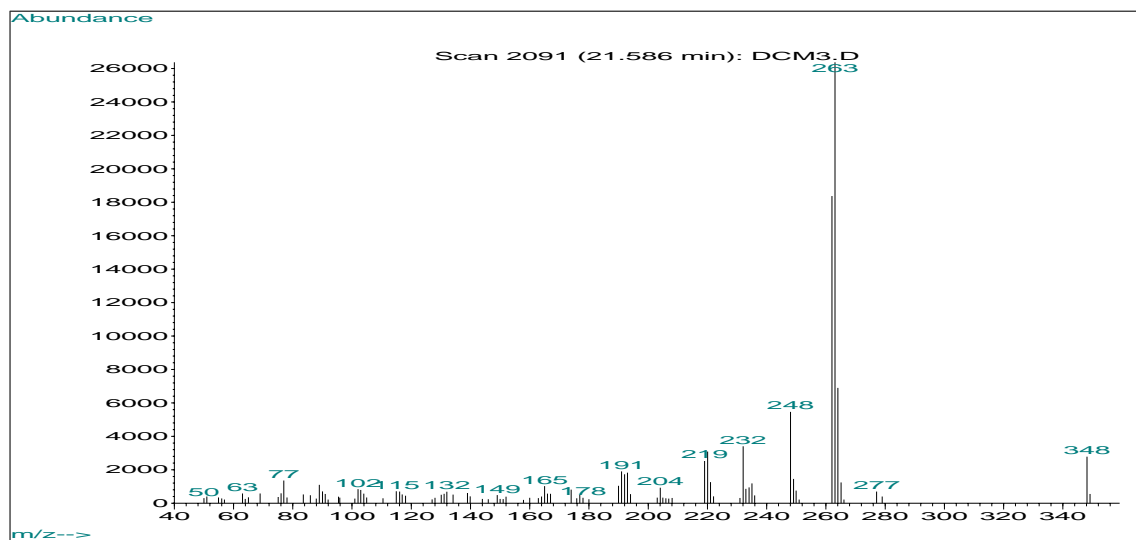
ANEXO II-3J. Fragmentograma de la Quinolina 3j.



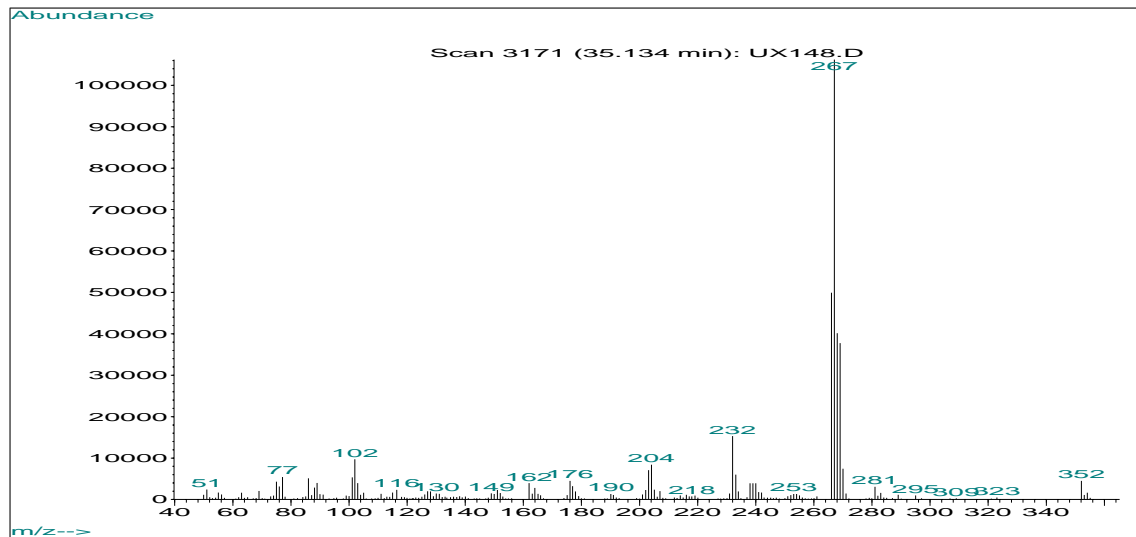
ANEXO II-5A. Fragmentograma de la Isoindolo[2,1-a]quinolina 5a.



ANEXO II-5B. Fragmentograma de la Isoindolo[2,1-*a*]quinolina 5b.



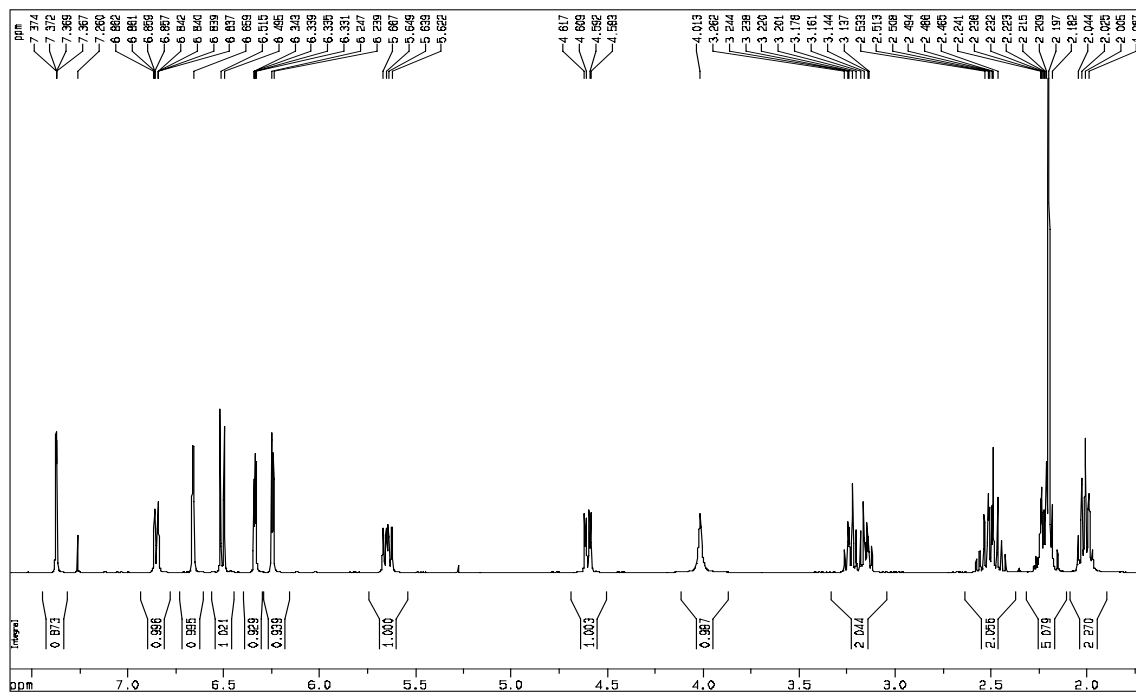
ANEXO II-5C. Fragmentograma de la Isoindolo[2,1-*a*]quinolina 5c.



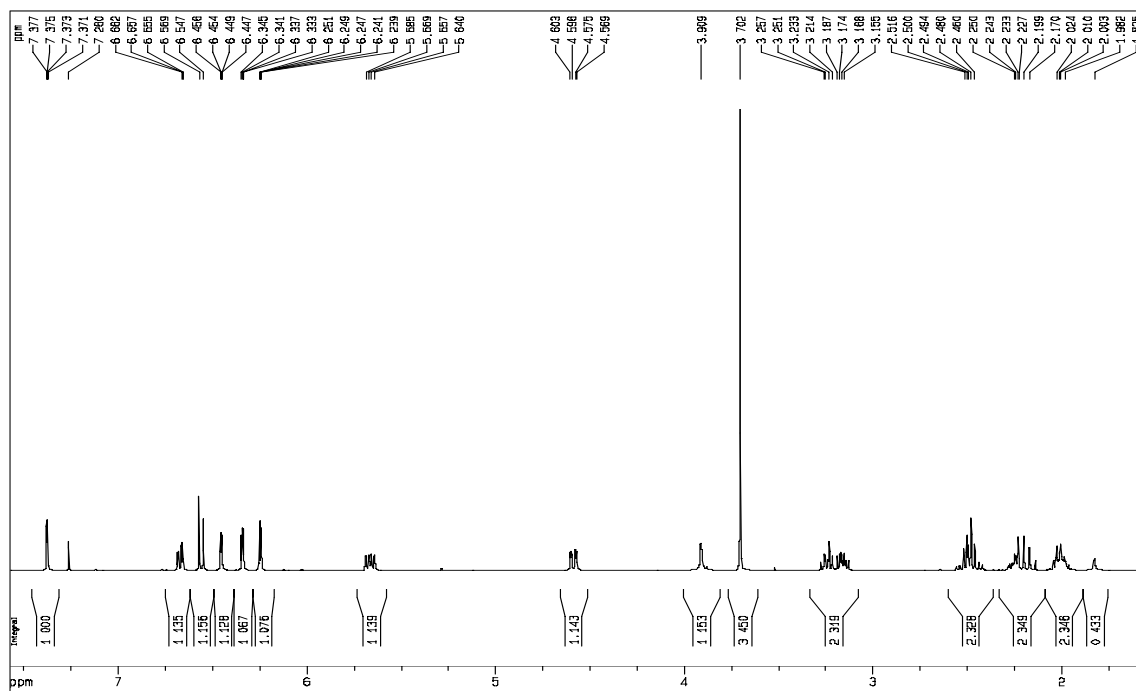
ANEXOS III

Espectros de RMN de los compuestos sintetizados

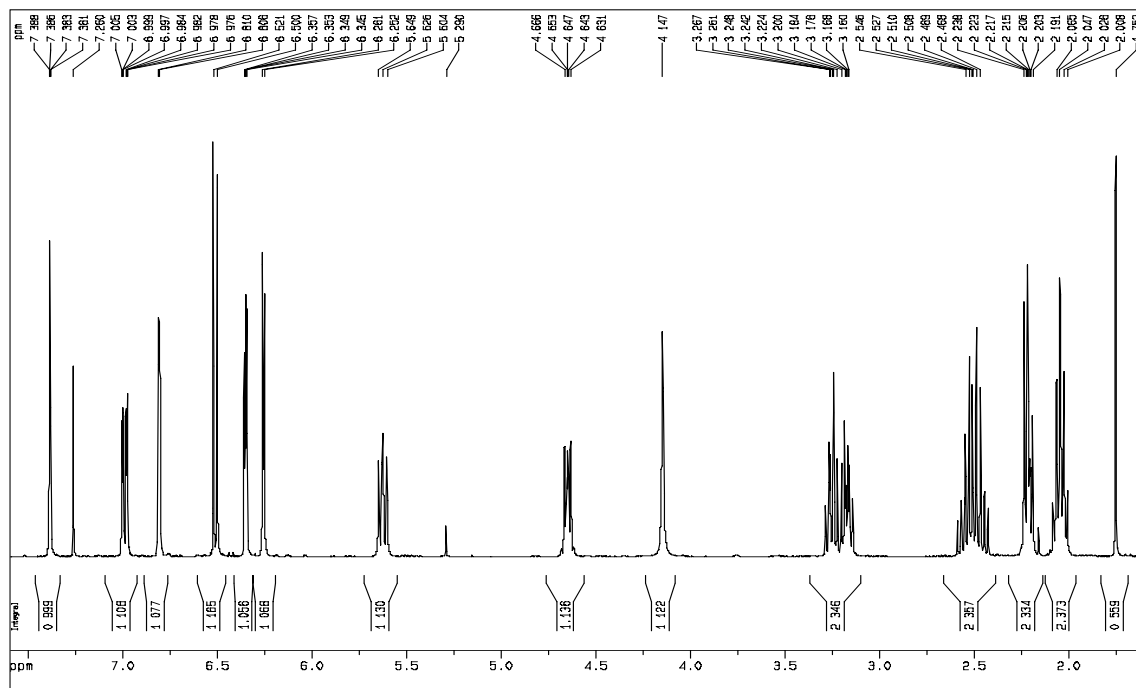
ANEXO III-2A-1. Espectro de ^1H -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2a.



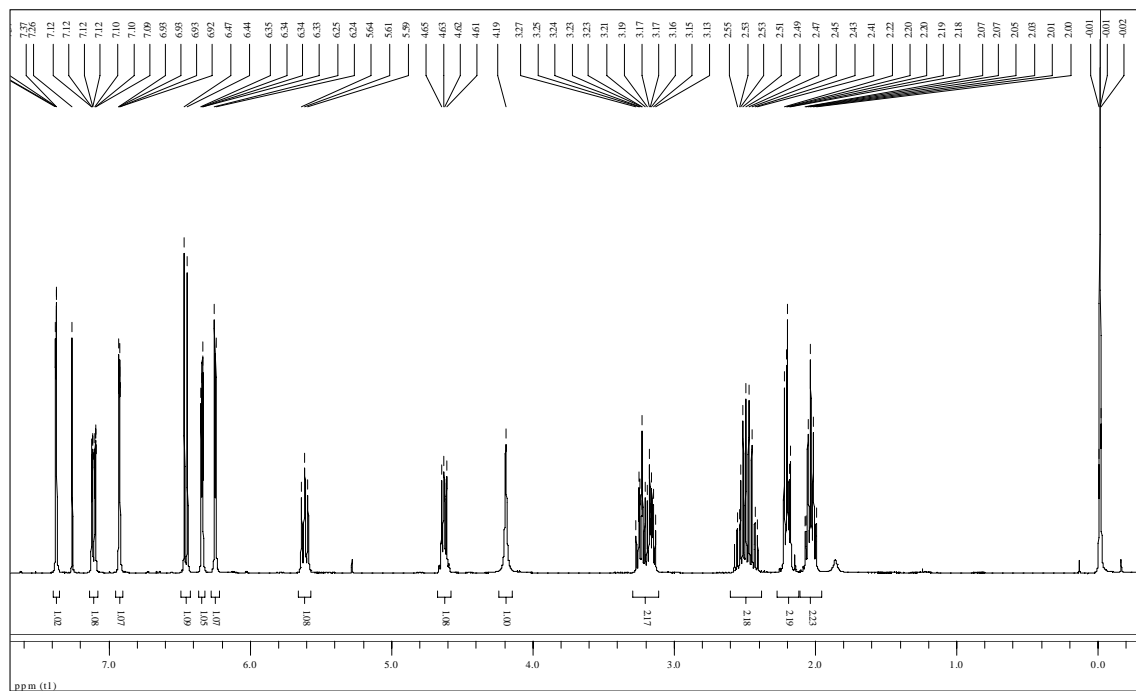
ANEXO III-2B-1. Espectro de ^1H -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2b.



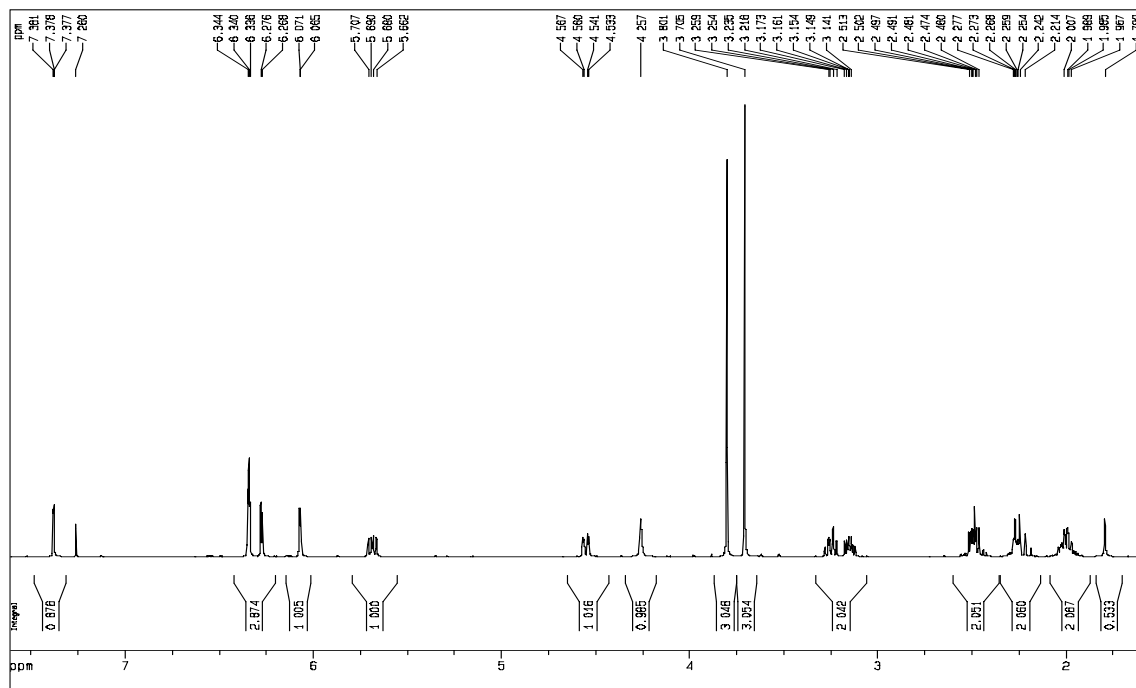
ANEXO III-2C-1. Espectro de ^1H -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2c.



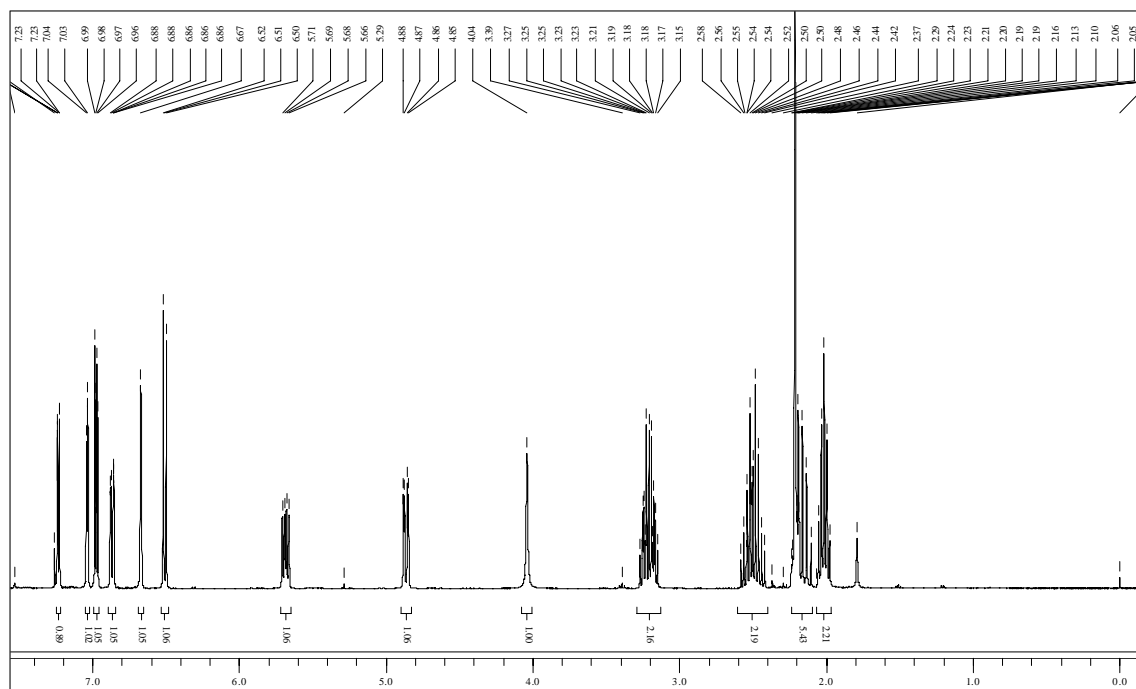
ANEXO III-2D-1. Espectro de ^1H -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2d.



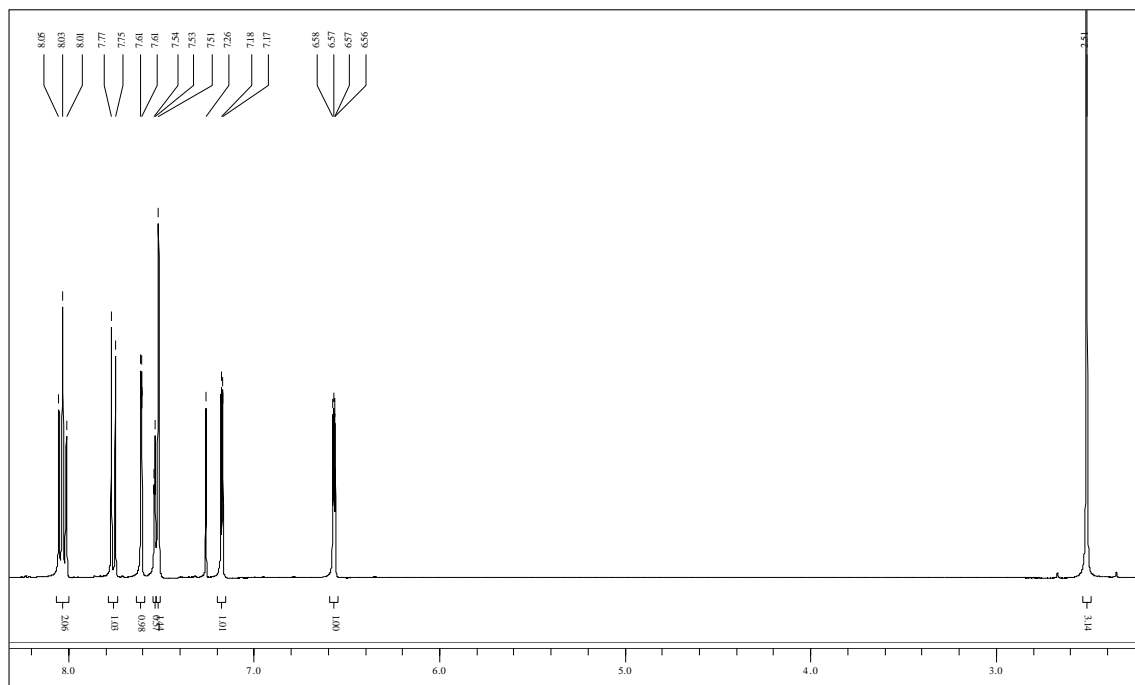
ANEXO III-2E-1. Espectro de ^1H -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2e.



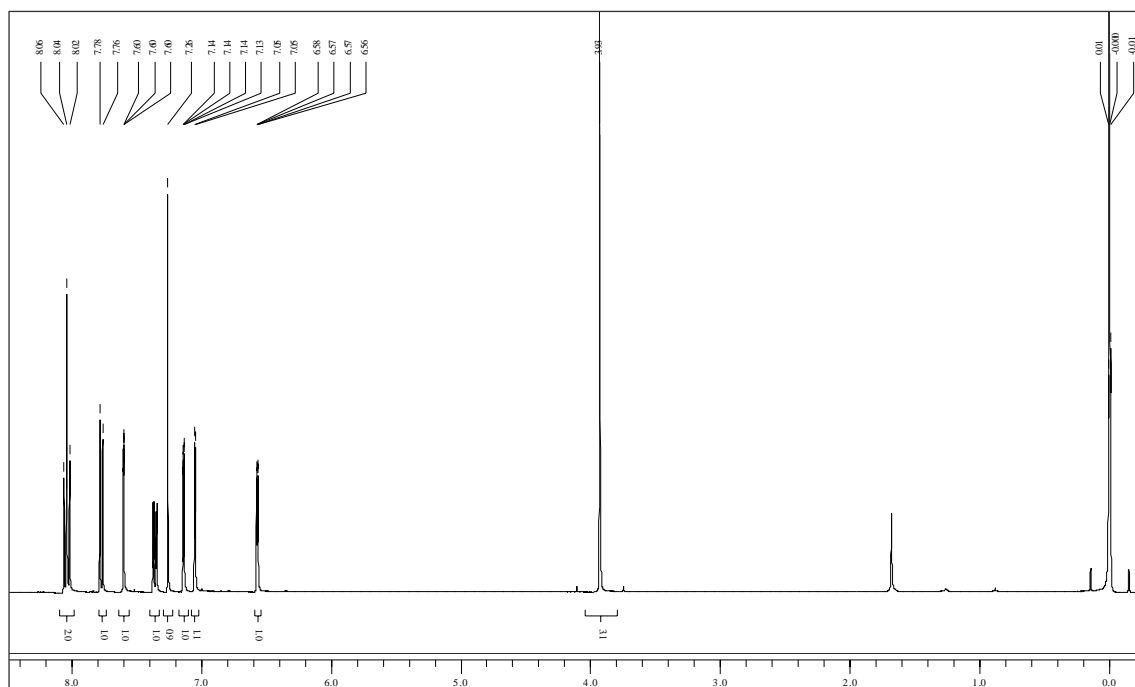
ANEXO III-2F-1. Espectro de ^1H -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2f.



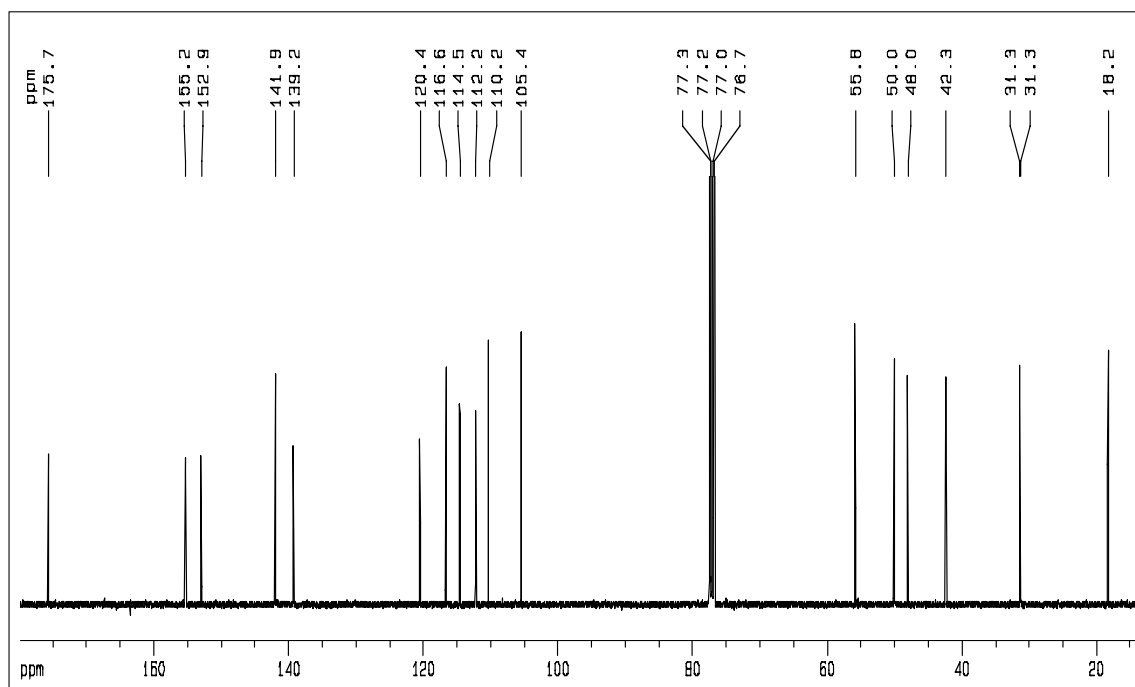
ANEXO III-3A-1. Espectro de ^1H -RMN de la Quinolina **3a**.



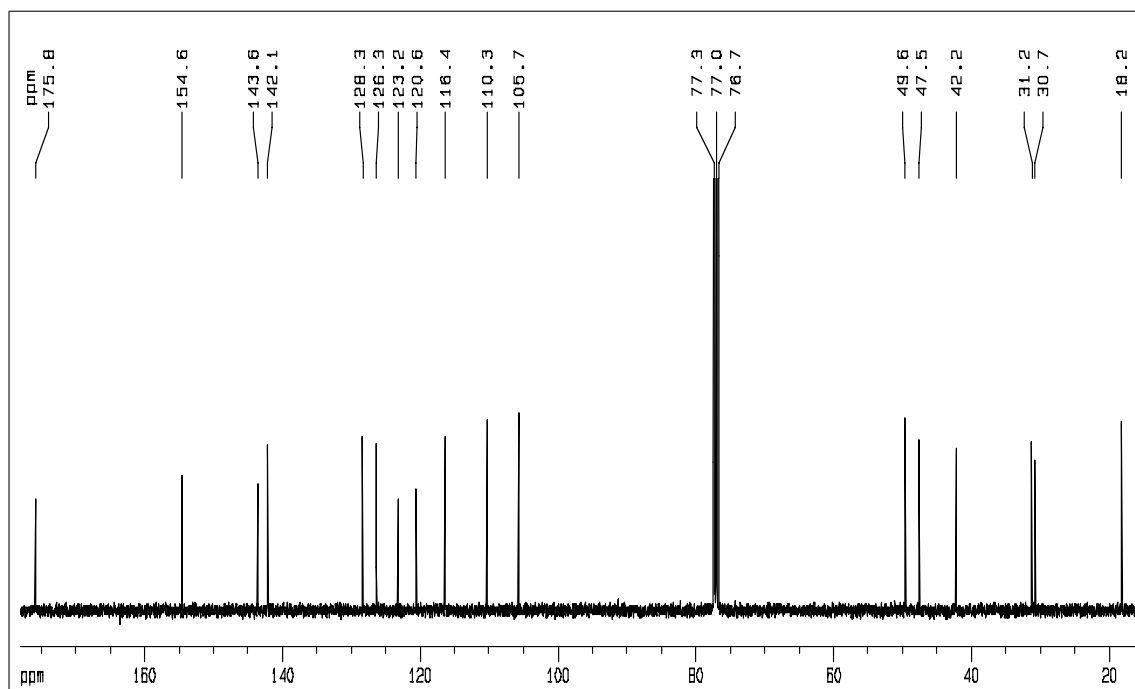
ANEXO III-3B-1. Espectro de ^1H -RMN de la Quinolina **3b**.



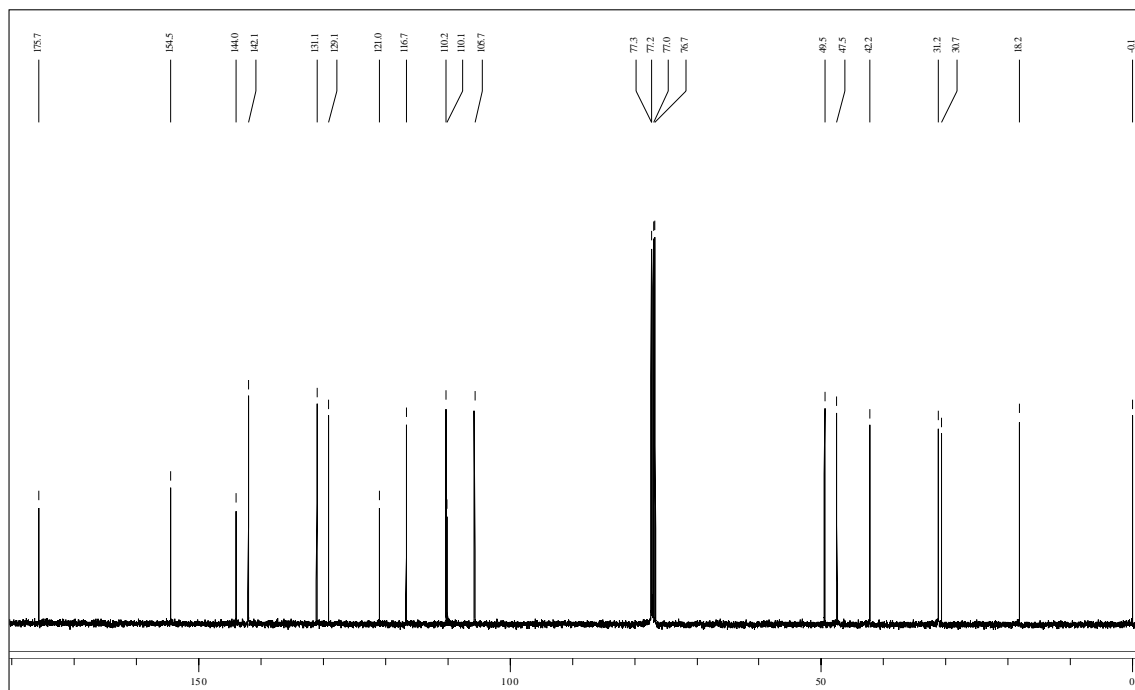
ANEXO III-2B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2b.



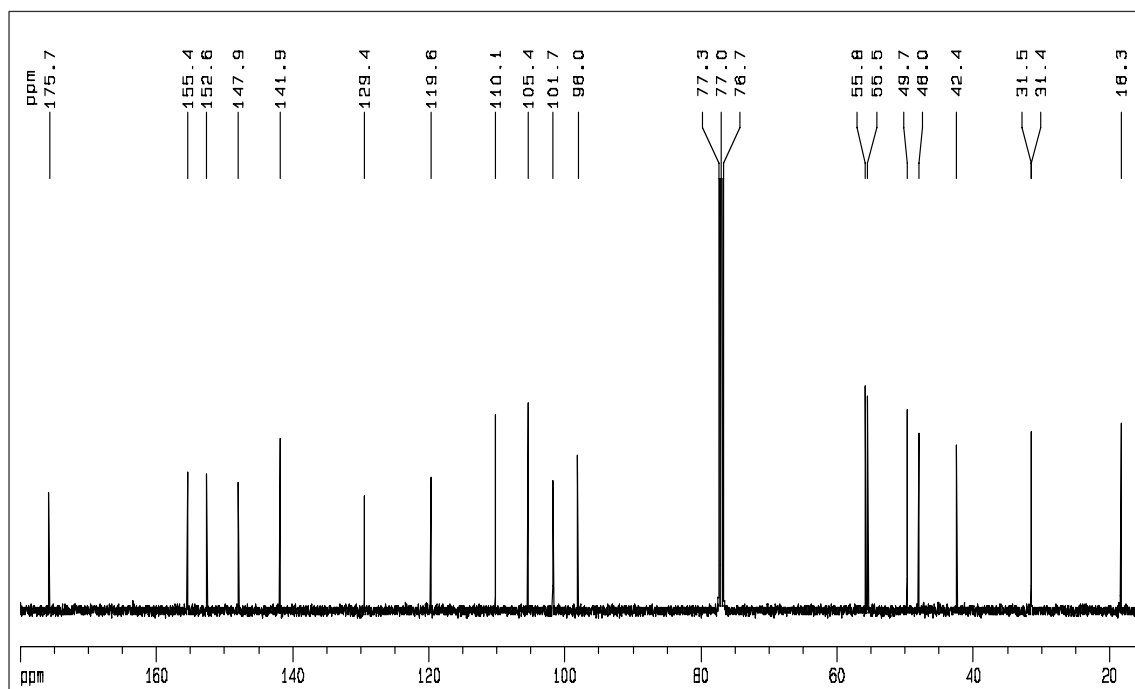
ANEXO III-2C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2c.



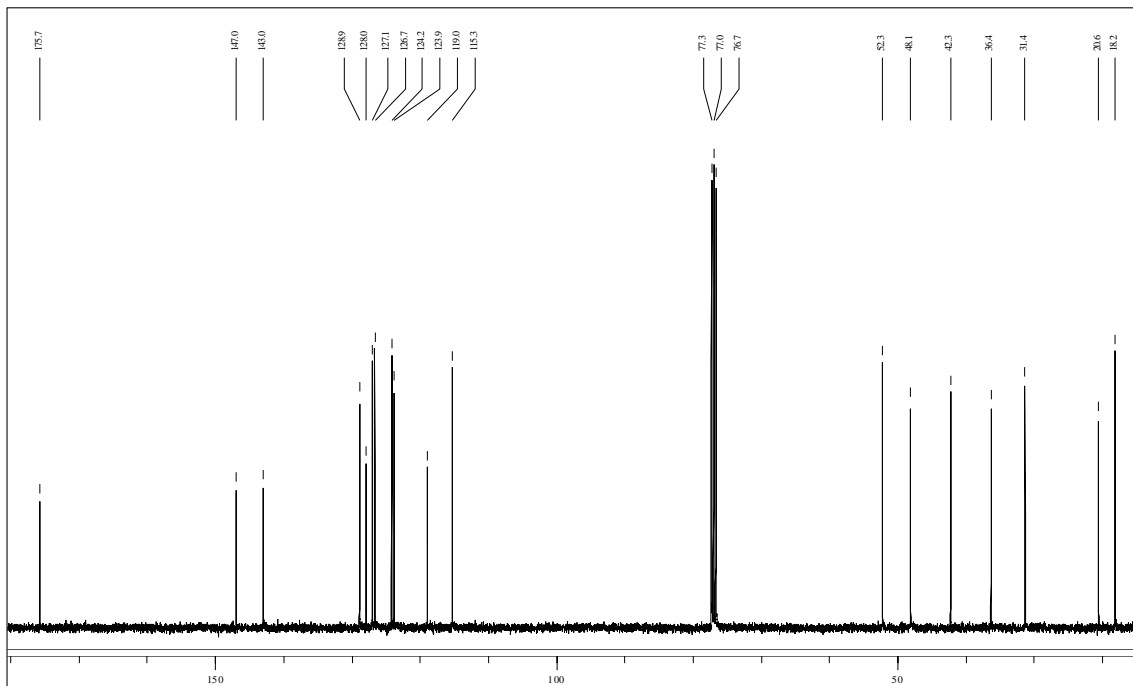
ANEXO III-2D-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2d.



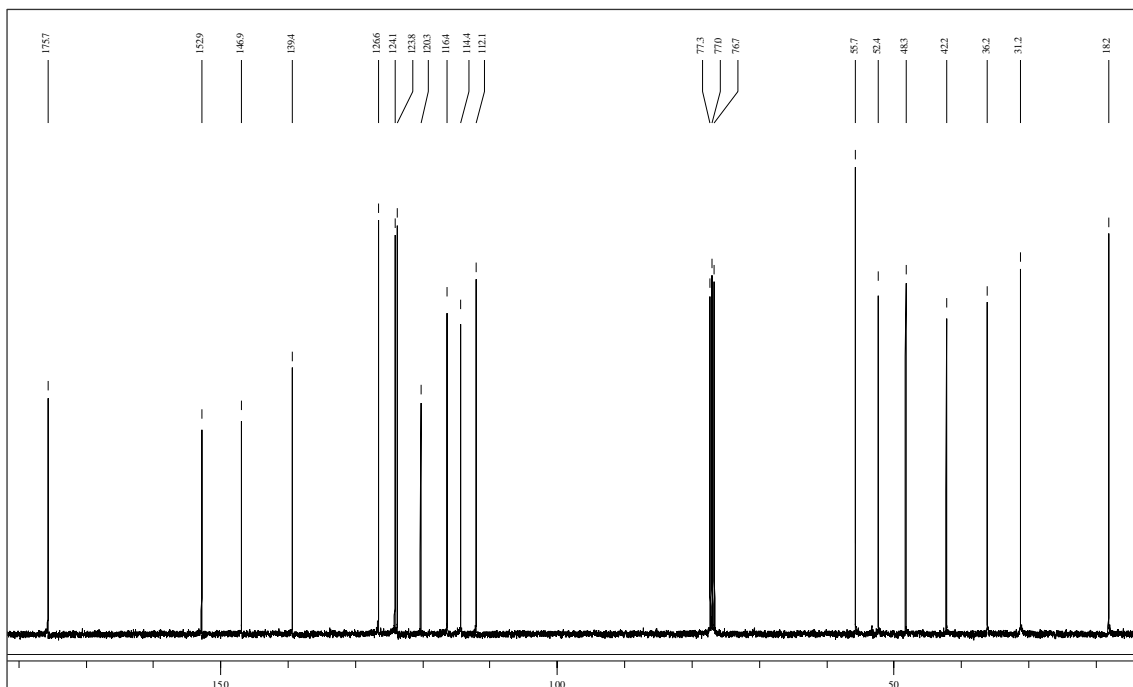
ANEXO III-2E-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2e.



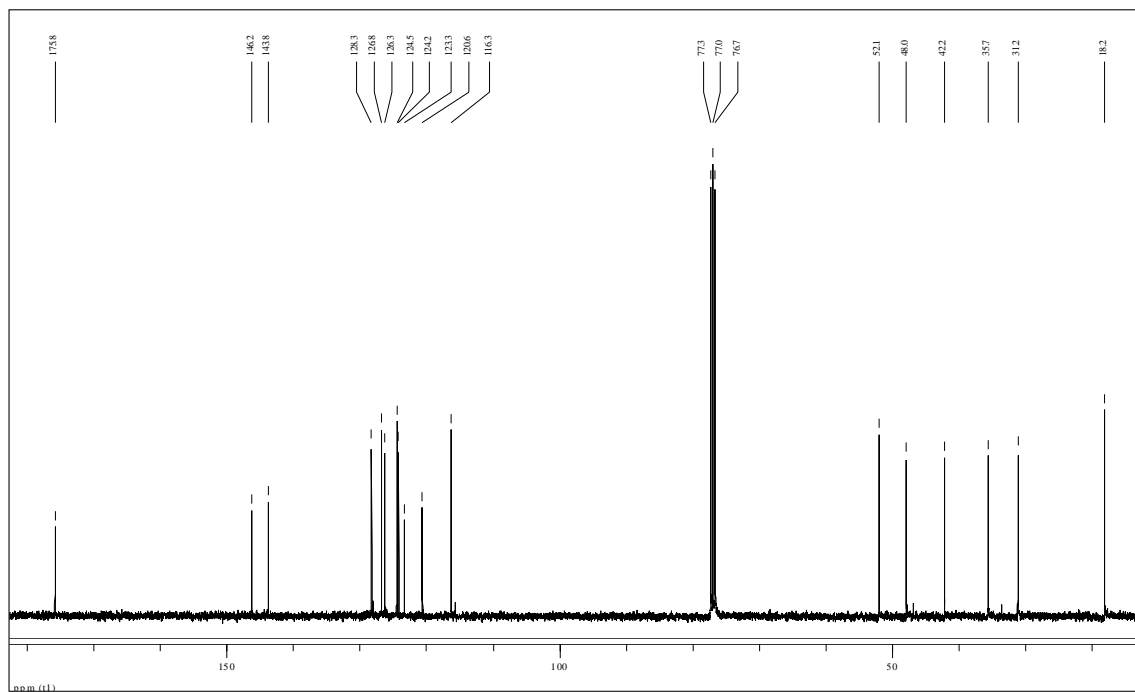
ANEXO III-2F-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2f.



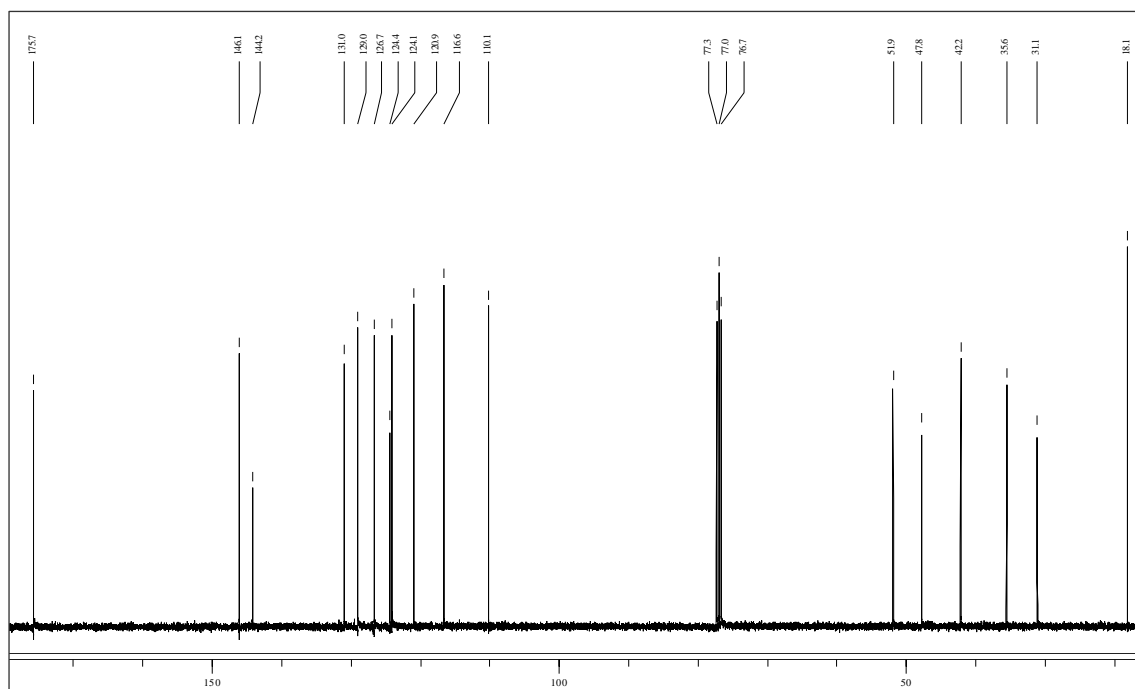
ANEXO III-2G-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2g.



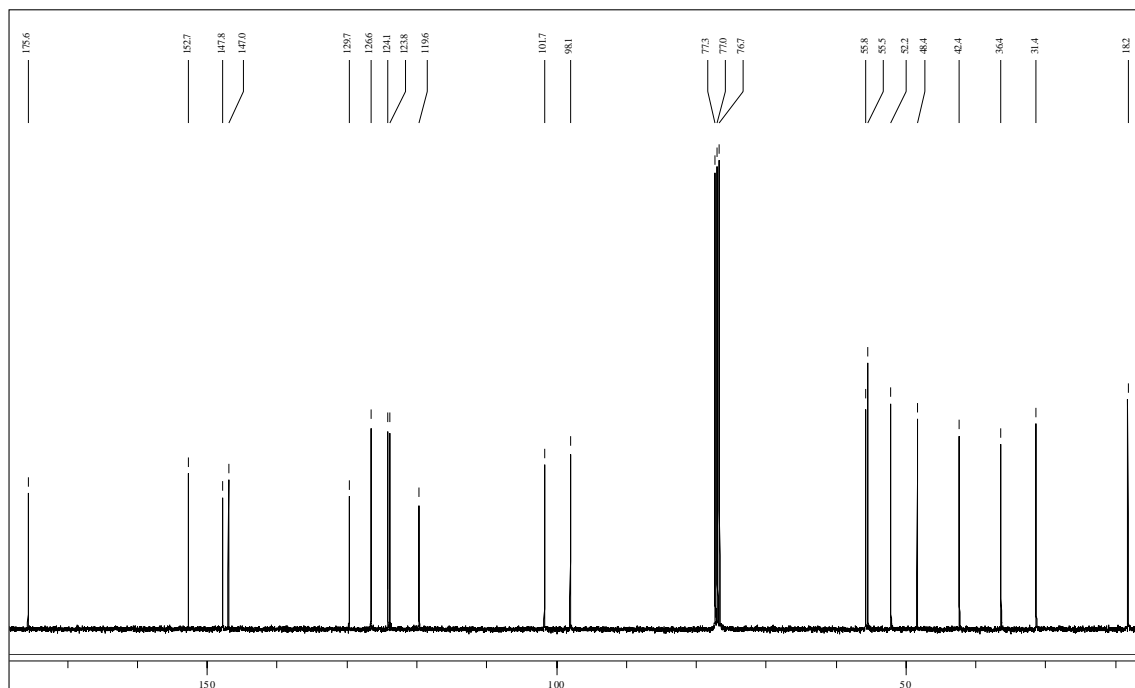
ANEXO III-2H-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2h.



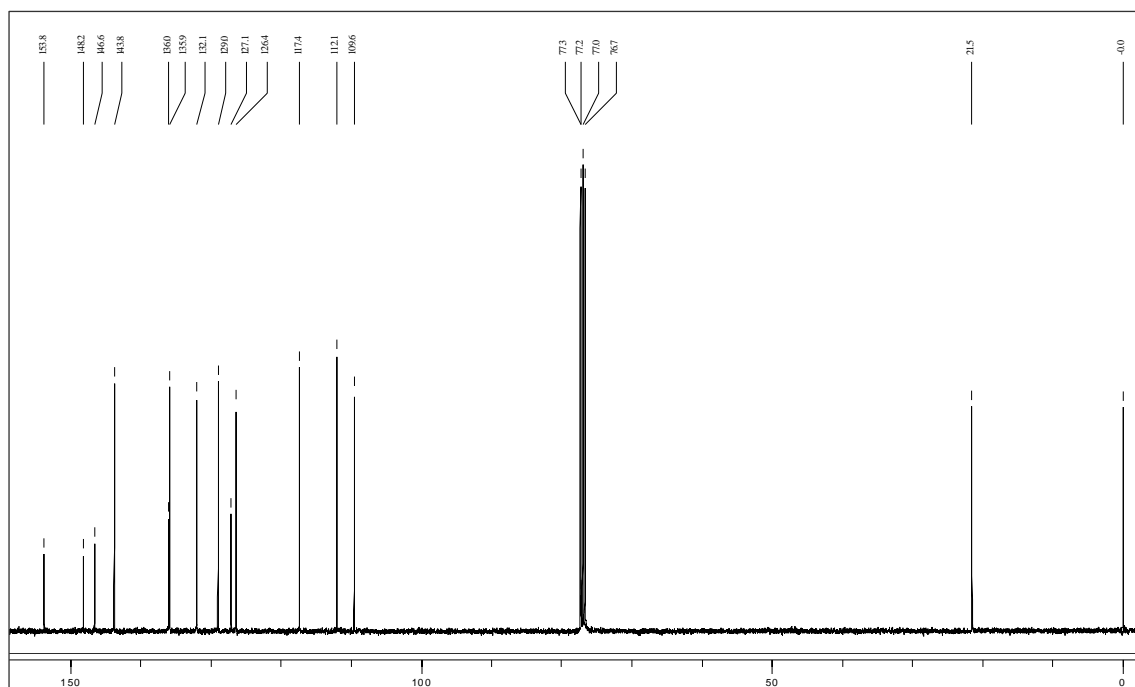
ANEXO III-2I-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2i.



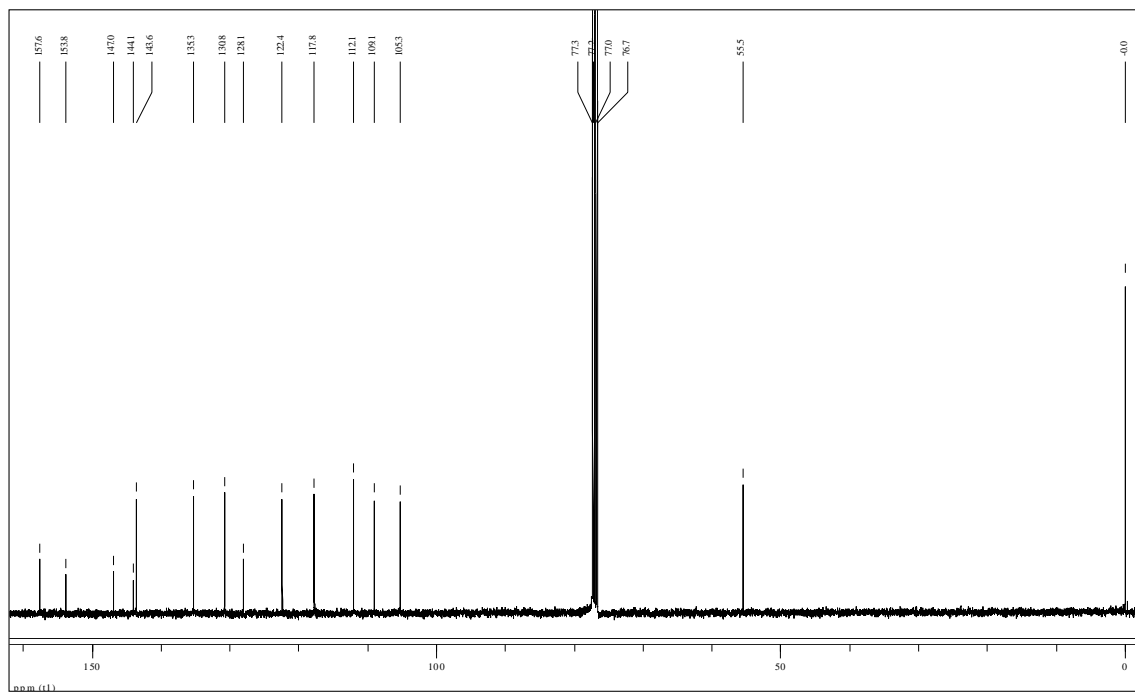
ANEXO III-2J-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1,2,3,4-THQ 2j.



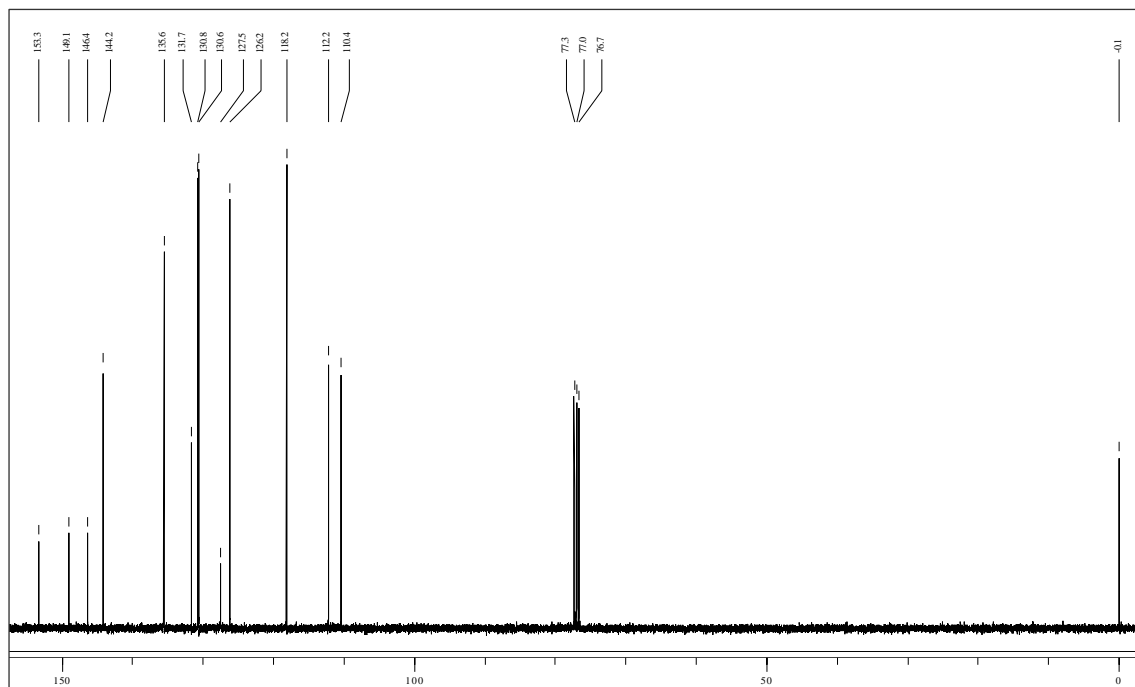
ANEXO III-3A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina 3a.



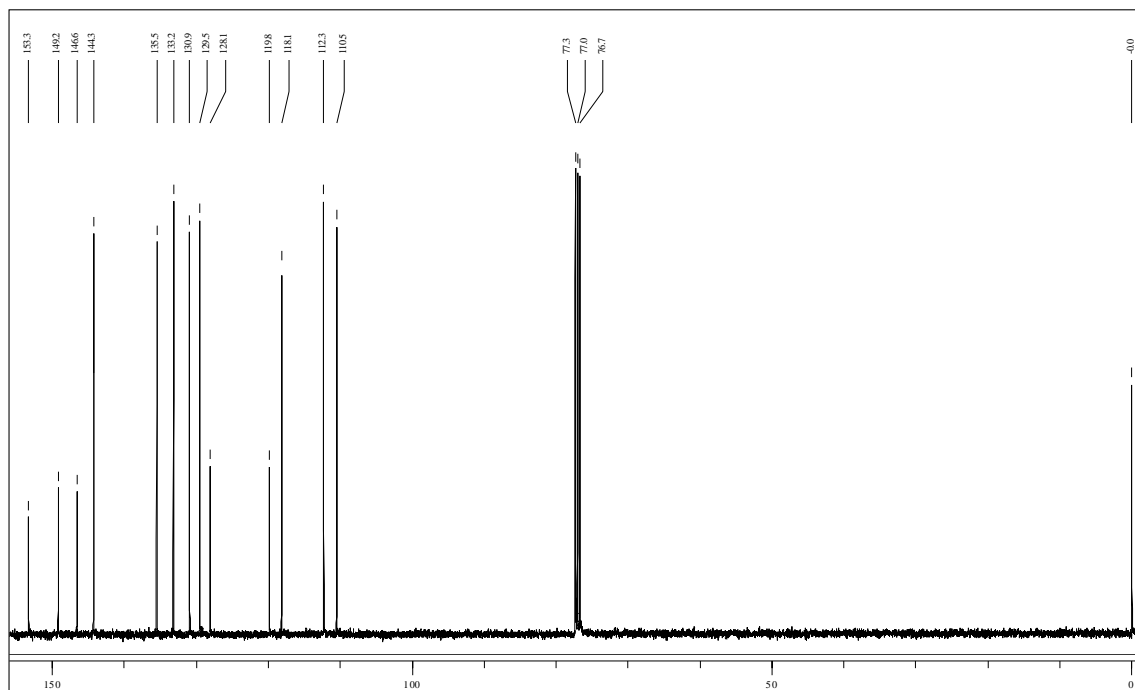
ANEXO III-3B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina 3b.



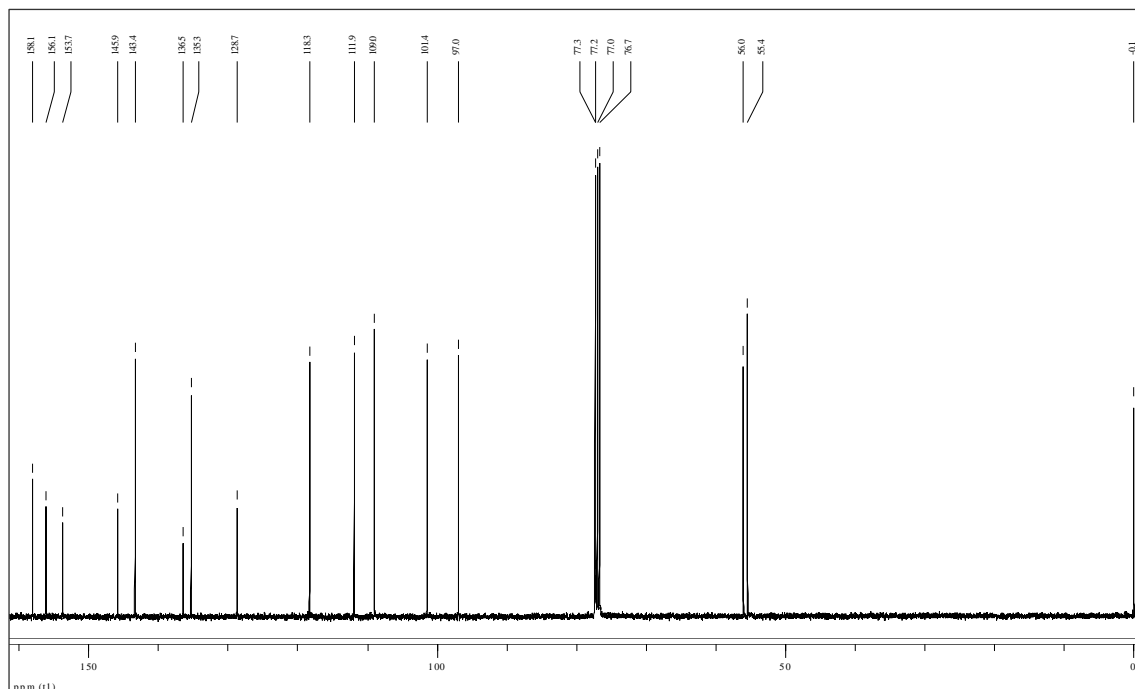
ANEXO III-3C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina 3c.



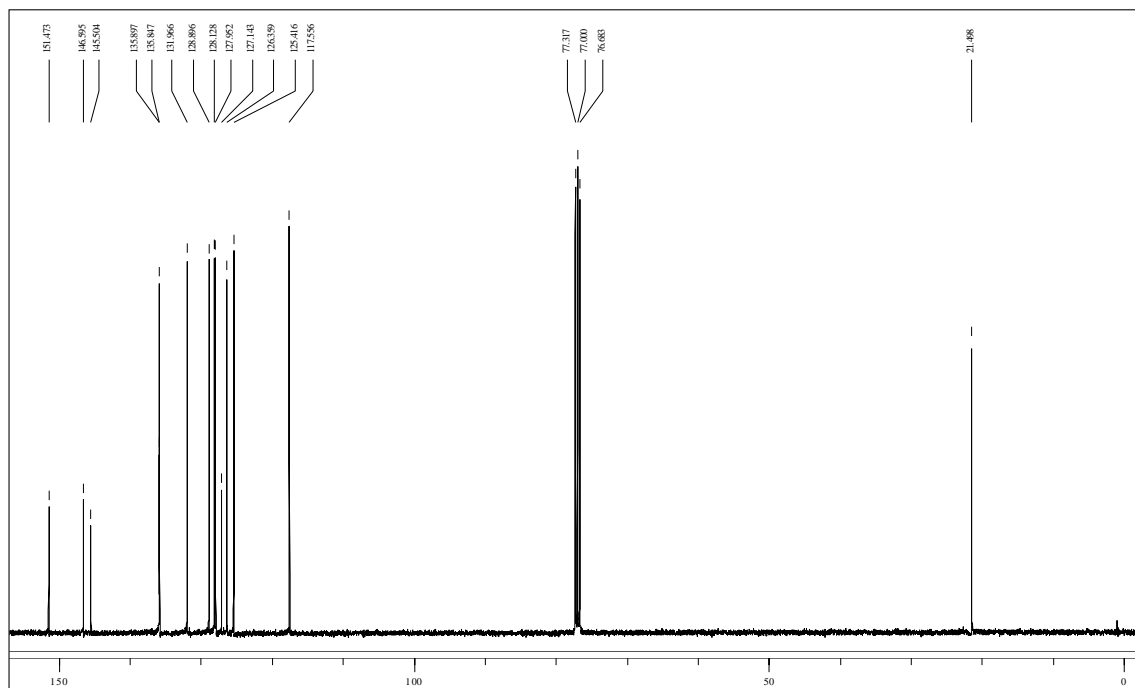
ANEXO III-3D-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina 3d.



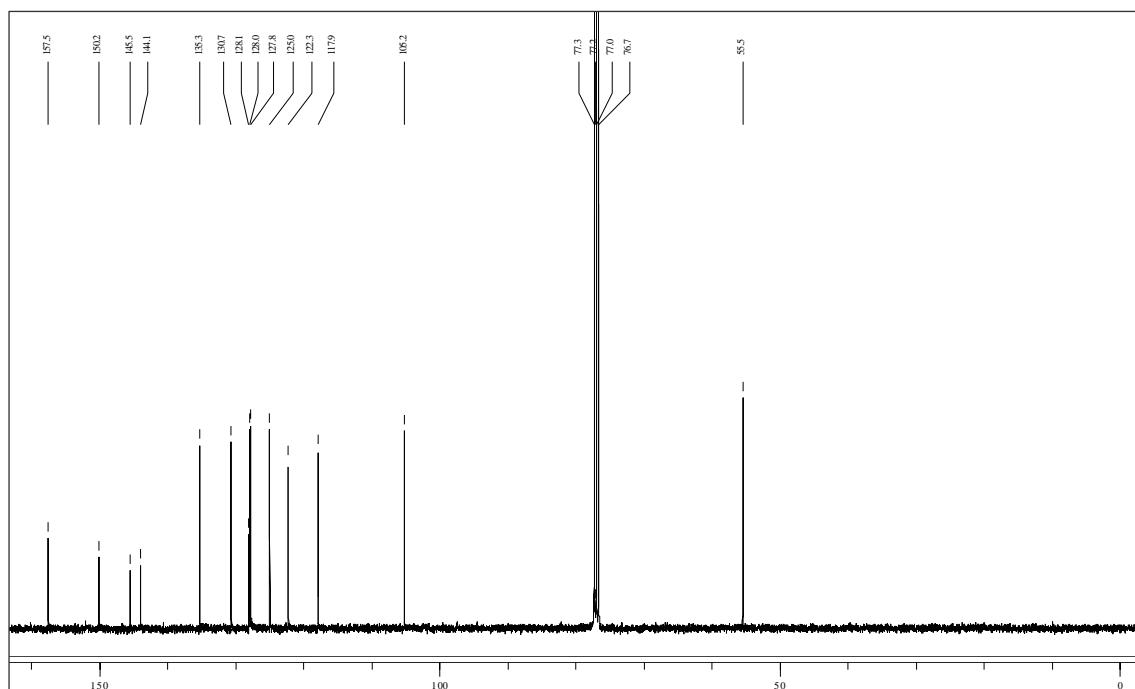
ANEXO III-3E-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina 3e.



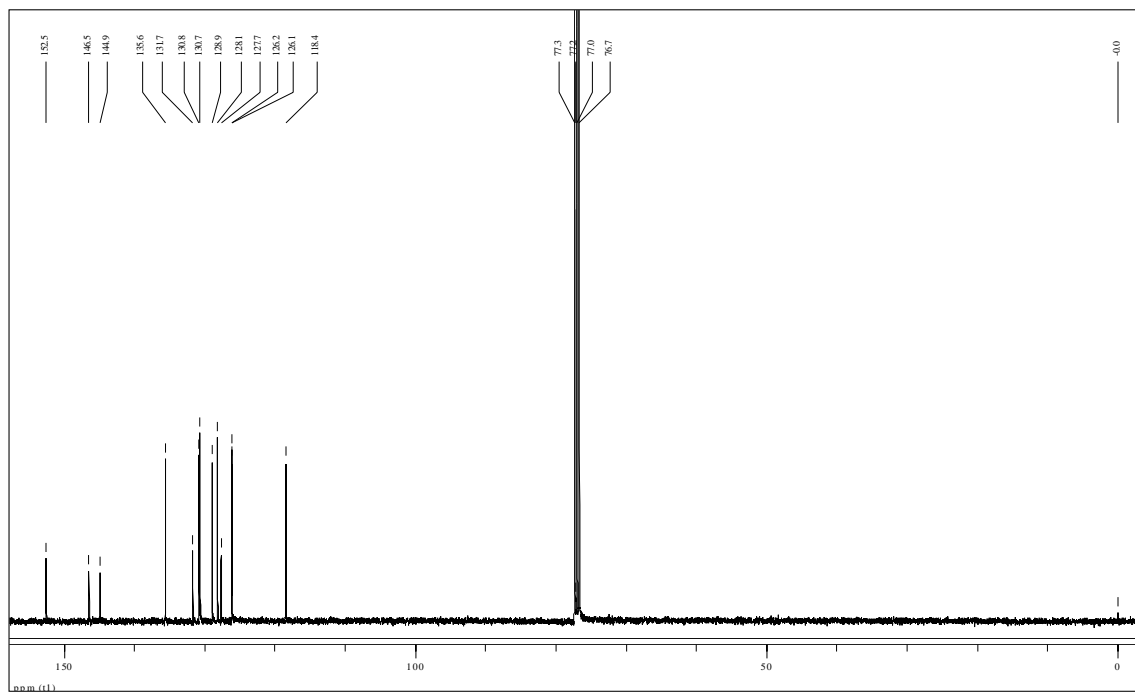
ANEXO III-3F-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina **3f**.



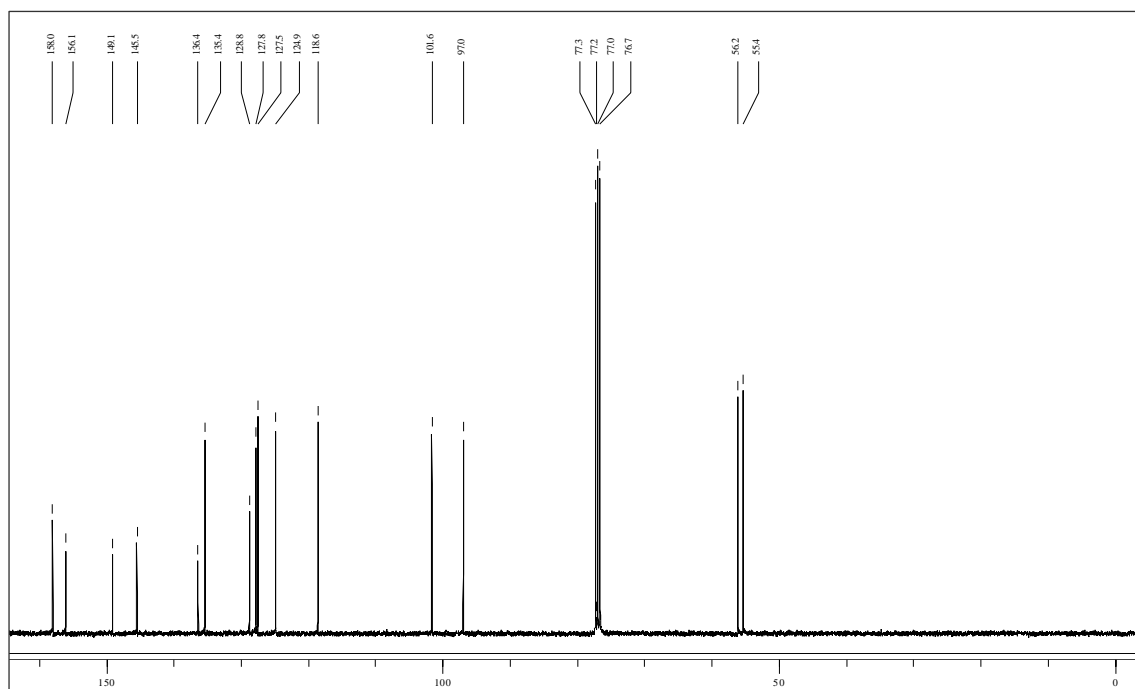
ANEXO III-3G-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina **3g**.



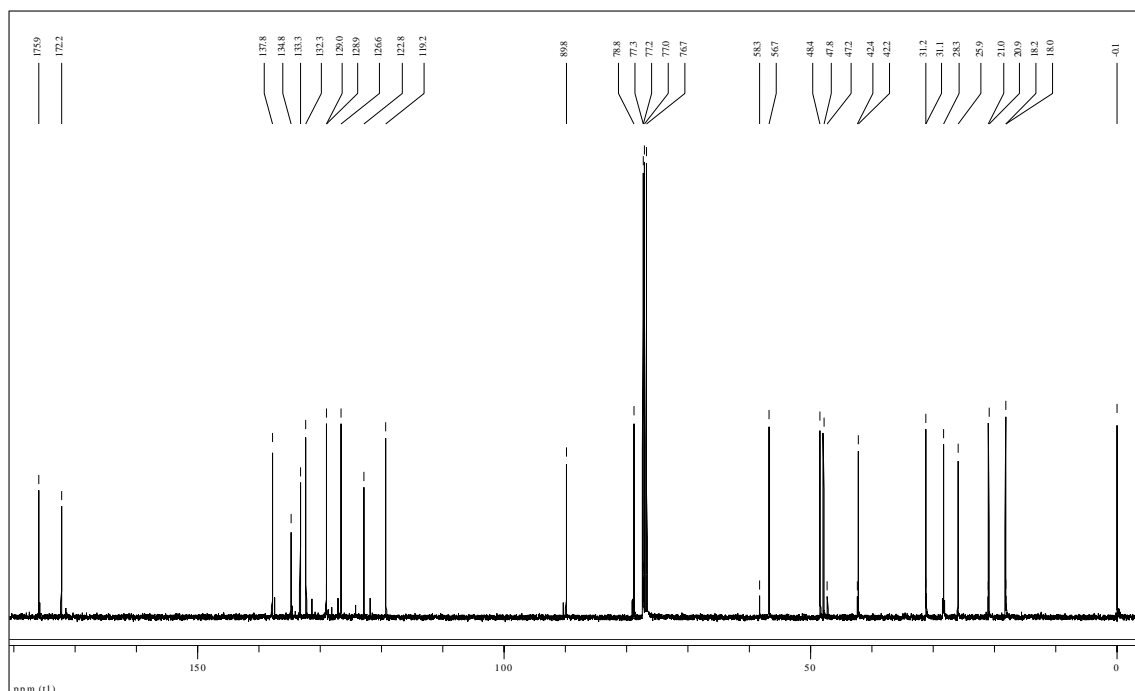
ANEXO III-3H-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina 3h.



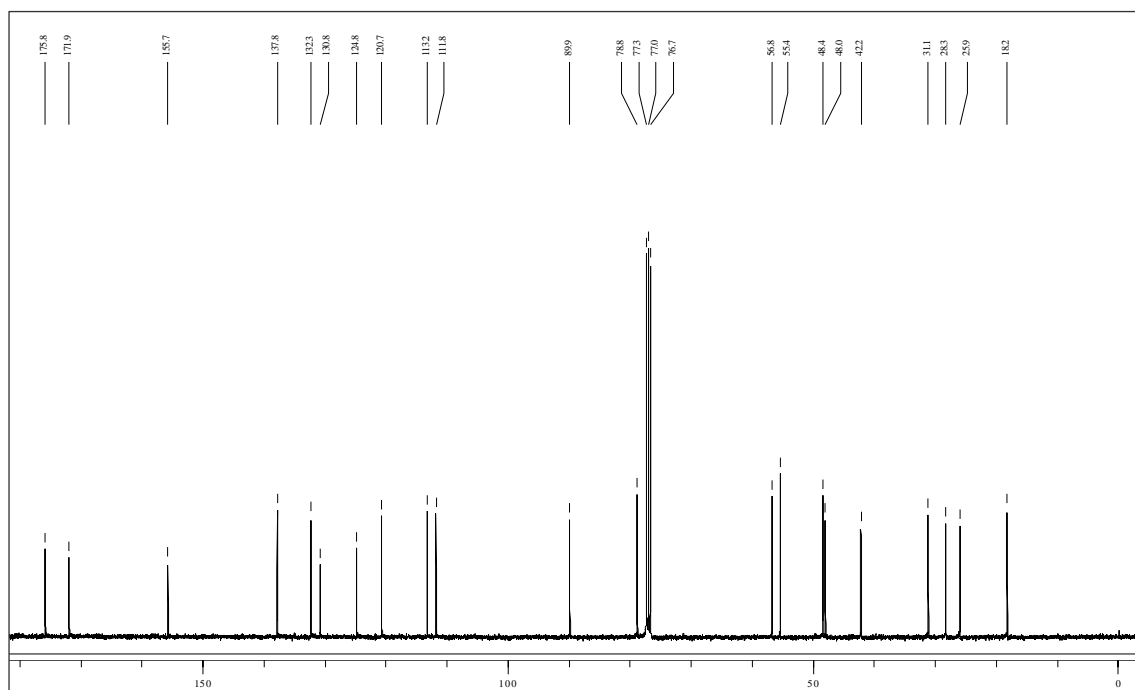
ANEXO III-3J-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Quinolina 3j.



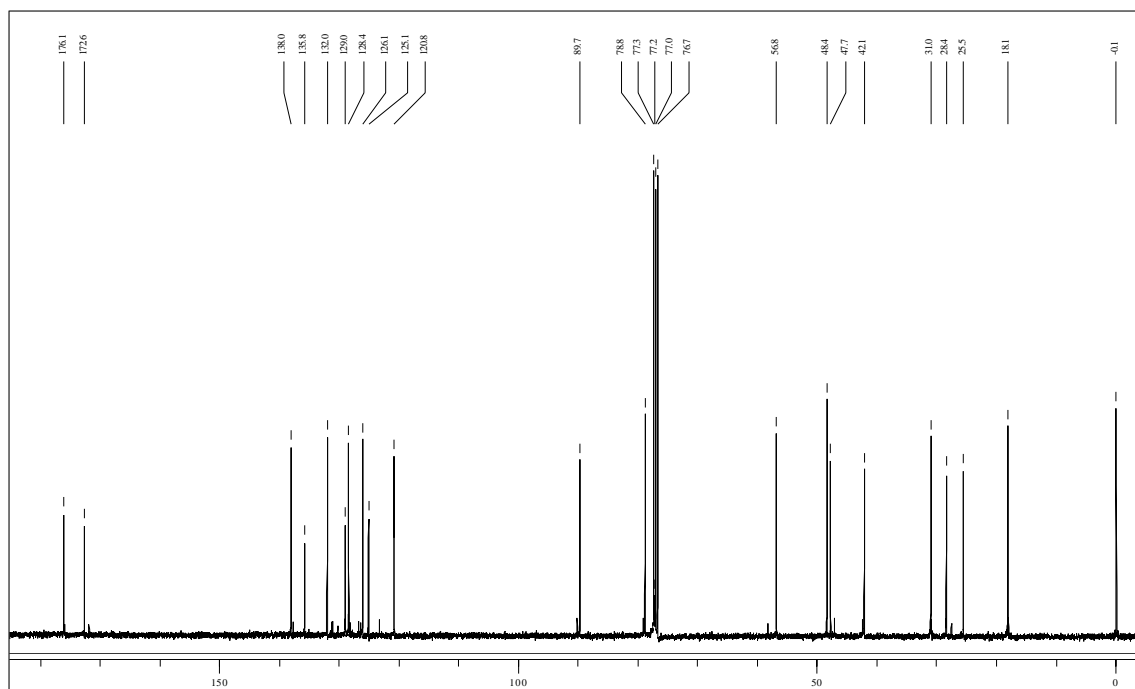
ANEXO III-4A-2. Espectro de ^{13}C -RMN del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolínico 4a.



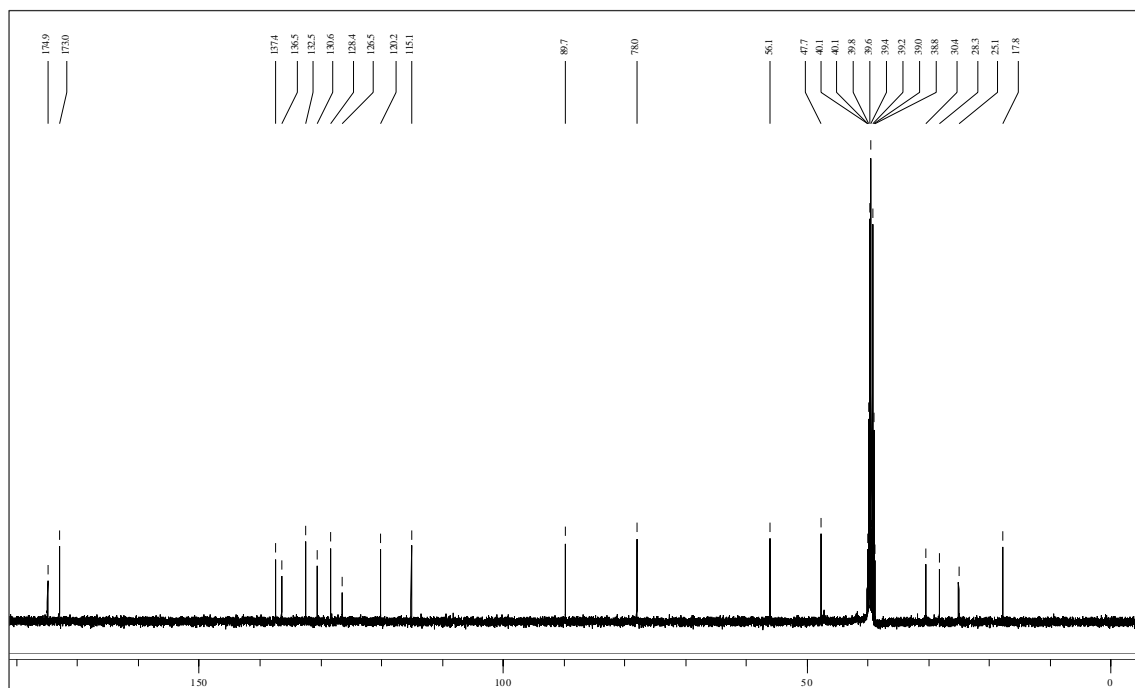
ANEXO III-4B-2. Espectro de ^{13}C -RMN del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisoindolo[2,1-a]quinolínico 4b.



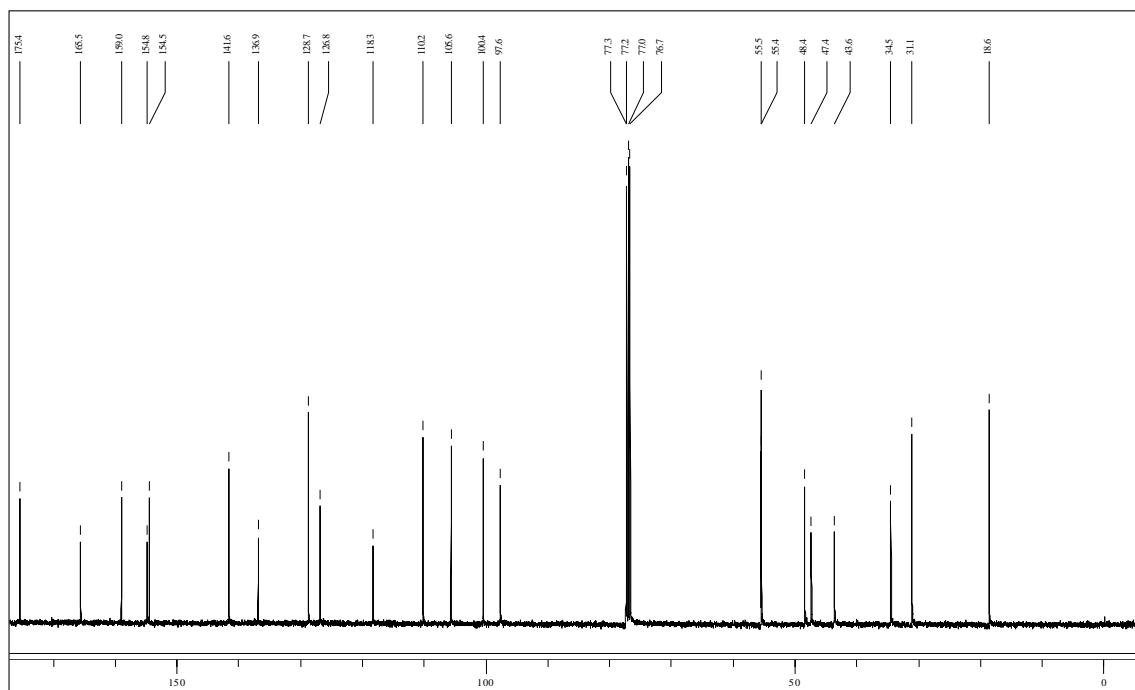
ANEXO III-4C-2. Espectro de ^{13}C -RMN del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisindolo[2,1-a]quinolínico 4c.



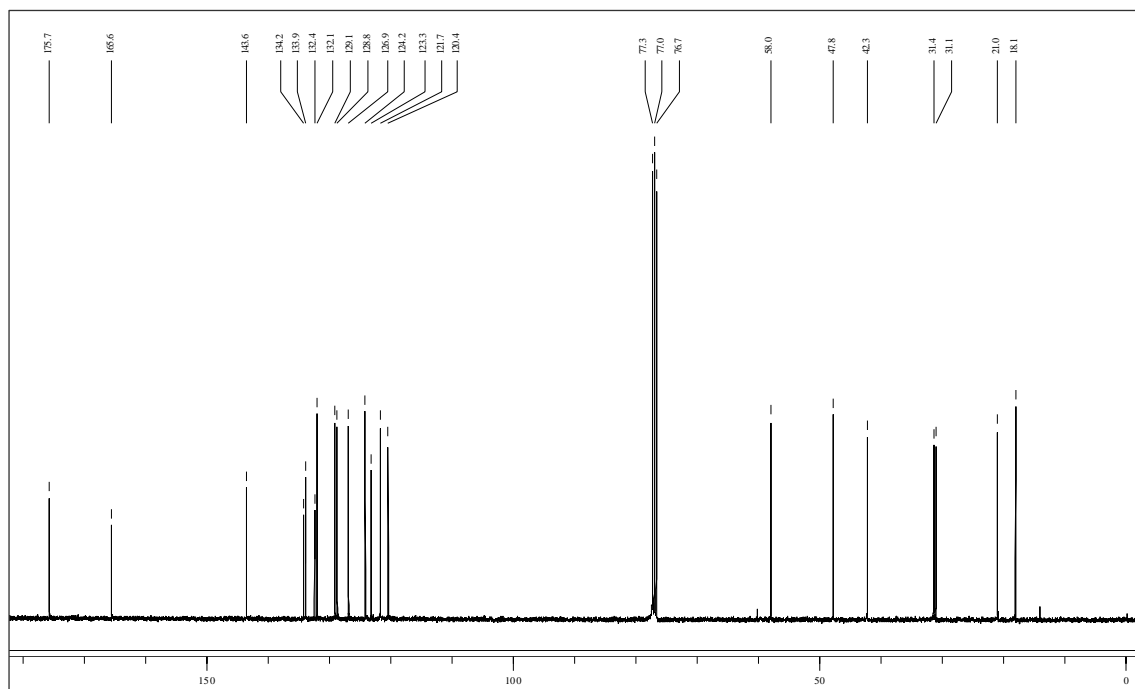
ANEXO III-4D-2. Espectro de ^{13}C -RMN del Aducto Hexahidro-6b,9-oxaisindolo[2,1-a]quinolínico 4d.



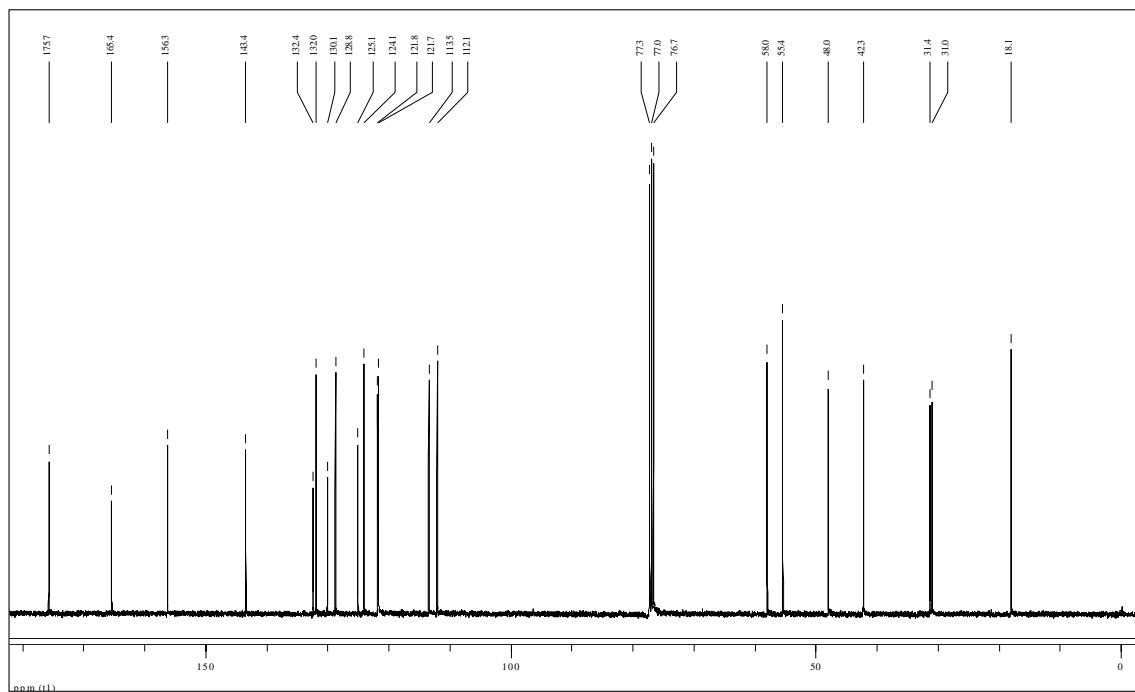
ANEXO III-4E-2. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto tetrahidroquinolínico 4e.



ANEXO III-5A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Isoindolo[2,1-*a*]quinolina 5a.



ANEXO III-5B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Isoindolo[2,1-*a*]quinolina 5b.



ANEXO III-5C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la Isoindolo[2,1-*a*]quinolina 5c.

