

**EMPLEO DE CITRONELAL COMO BLOQUE DE CONSTRUCCIÓN
RENOVABLE EN LA SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS
OCTAHIDROACRIDÍNICOS VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA
INTRAMOLECULAR**

Edgar Mauricio de Jesús Acelas Mantilla, Qco.



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
MAESTRÍA EN QUÍMICA
BUCARAMANGA**

2016

**EMPLEO DE CITRONELAL COMO BLOQUE DE CONSTRUCCIÓN
RENOVABLE EN LA SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS
OCTAHIDROACRIDÍNICOS VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA
INTRAMOLECULAR**

Edgar Mauricio de Jesús Acelas Mantilla, Qco.

Directores

Vladimir V. Kouznetsov, Qco., PhD, DSc.

Arnold Rafael Romero Bohórquez, Qco., PhD.

Trabajo de investigación para optar por el título de Magíster en Química



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
MAESTRÍA EN QUÍMICA
BUCARAMANGA
2016**

“Much of life can be understood in rational terms if expressed in the language of chemistry. It is an international language, a language without dialects, a language for all time, a language that explains where we came from, what we are and where the physical world will allow us to go.” From *The Two Cultures: Chemistry and Biology* by Arthur Kornberg (Nobel Prize in Physiology and Medicine, 1959).

AGRADECIMIENTOS

Expreso mis sinceros agradecimientos

Al Patrimonio Autónomo Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas que a través del CENIVAM (contrato RC-0572-2012) patrocinó mis estudios de posgrado otorgándome una beca de sostenimiento durante la totalidad de la duración del programa de Maestría en Química.

Al Dr. Vladimir Kouznetsov por permitirme afianzar una vez más esta pasión por la Química Orgánica, recalcar me la importancia de la disciplina en la vida científica y cuyos valiosos consejos me permitieron alcanzar este nuevo objetivo profesional.

Al Dr. Arnold Romero por su orientación durante los momentos difíciles de esta investigación y su invaluable amistad incondicional.

A la Dra. Elena Stashenko, directora de CROM-MASS CENIVAM por su valiosa colaboración en la toma de datos de CG-EM y por la donación y caracterización del aceite esencial de citronela (*C. nardus*).

Al Laboratorio de Difracción de Rayos-X por su apoyo en la toma e interpretación de datos cristalográficos.

Al programa de movilidad de la Vicerrectoría de Investigación y Extensión de la UIS que hizo posible la comunicación exitosa de los resultados obtenidos en esta investigación ante la comunidad científica internacional en el 31° Congreso Latinoamericano de Química y el 16th Brazilian Meeting on Organic Synthesis.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	26
1. ESTADO DEL ARTE	28
1.1. HETEROCICLOS NITROGENADOS: IMPORTANCIA BIOLÓGICA	28
1.2. HETEROCICLOS NITROGENADOS TRICÍCLICOS	29
1.2.1. Acridinas	29
1.2.2. Octahidroacridinas	30
1.3. ISOXAZOLES Y TRIAZOLES: IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA.....	31
1.4. HÍBRIDOS MOLECULARES.....	33
1.5. CONSTRUCCIÓN DE OCTAHIDROACRIDINAS	35
1.5.1. Primeras aproximaciones sintéticas	35
1.5.2. Reacción imino Diels-Alder. Antecedentes.....	38
1.5.3. Reacción imino Diels-Alder catiónica	47
1.6. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR: SÍNTESIS DE ISOXAZOLES Y TRIAZOLES.....	51
1.7. EMPLEO DE ACEITES ESENCIALES EN SÍNTESIS ORGÁNICA.....	57
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	60
3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO	61
4. OBJETIVOS	61
4.1. OBJETIVO GENERAL	61
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	62

5. PARTE EXPERIMENTAL	64
5.1. MATERIALES Y REACTIVOS	64
5.2. TÉCNICAS ANALÍTICAS	64
5.3. CARACTERIZACIÓN DEL ACEITE ESENCIAL DE CITRONELA	66
5.4. SÍNTESIS DE TRANS N-BENCIL-3,9,9-TRIMETIL- 1,2,3,4,4a,9a,10-OCTAHIDROACRIDINAS <u>3a-f</u>	67
5.4.1. <i>trans</i> N-Bencil-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina <u>3a</u>	69
5.4.2. <i>trans</i> N-Bencil-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina <u>3b</u>	70
5.4.3. <i>trans</i> N-Bencil-7-metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10- octahidroacridina <u>3c</u>	71
5.4.4. <i>trans</i> N-Bencil-7-fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10- octahidroacridina <u>3d</u>	72
5.4.5. <i>trans</i> N-Bencil-7-cloro-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10- octahidroacridina <u>3e</u>	73
5.4.6. <i>trans</i> N-Bencil-7-bromo-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10- octahidroacridina <u>3f</u>	74
5.5. SÍNTESIS DE TRANS 3,9,9-TRIMETIL-1,2,3,4,4a,9a,10- OCTAHIDROACRIDINAS <u>4a-c</u>	75
5.5.1. <i>trans</i> 3,9,9-Trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina <u>4a</u>	76
5.5.2. <i>trans</i> 7-Metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina <u>4b</u>	77
5.5.3. <i>trans</i> 7-Fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina <u>4c</u>	77
5.6. SÍNTESIS DE TRANS N-PROPARGIL-3,9,9-TRIMETIL- 1,2,3,4,4a,9a,10-OCTAHIDROACRIDINAS <u>6a-f</u>	78
5.6.1. <i>trans</i> N-Propargil-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina <u>6a</u>	80

5.6.2. <i>trans</i>	<i>N</i> -Propargil-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 6b	81
5.6.3. <i>trans</i>	<i>N</i> -Propargil-7-metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 6c	82
5.6.4. <i>trans</i>	<i>N</i> -Propargil-7-fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 6d	83
5.6.5. <i>trans</i>	<i>N</i> -Propargil-7-cloro-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 6e	84
5.6.6. <i>trans</i>	<i>N</i> -Propargil-7-bromo-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 6f	85
5.7.	SÍNTESIS DE <i>TRANS N</i> -ALIL-3,9,9-TRIMETIL-1,2,3,4,4a,9a,10-OCTAHIDROACRIDINA 7	86
5.8.	SÍNTESIS DE <i>TRANS</i> 3-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-5-((3,9,9-TRIMETIL-2,3,4,4a,9,9a,10-OCTAHIDROACRIDINIL)METIL) ISOXAZOLES 9a-f	87
5.8.1. <i>trans</i>	3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((5,7-dicloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol 9a	88
5.8.2. <i>trans</i>	3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((5-cloro-3,7,9,9-tetrametil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol 9b	88
5.8.3. <i>trans</i>	3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((5-cloro-7-metoxi-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol 9c	89
5.8.4. <i>trans</i>	3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((7-fluor-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol 9d	90
5.8.5. <i>trans</i>	3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((7-cloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol 9e	91
5.8.6. <i>trans</i>	3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((7-bromo-5-cloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol 9f	91

5.9. SÍNTESIS DE <i>TRANS</i> 10-((1-BENCIL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METIL)-3,9,9-TRIMETIL-1,2,3,4,4a,9,9a,10-OCTAHIDROACRIDINAS	
<u>11a-f</u>	92
5.9.1. <i>trans</i> 10-((1-Bencil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina <u>11a</u>	93
5.9.2. <i>trans</i> 10-((1-Bencil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina <u>11b</u>	94
5.9.3. <i>trans</i> 10-((1-Bencil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,9,9-trimetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina <u>11c</u>	95
5.9.4. <i>trans</i> 10-((1-Bencil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-fluor-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina <u>11d</u>	95
5.9.5. <i>trans</i> 10-((1-Bencil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-cloro-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina <u>11e</u>	96
5.9.6. <i>trans</i> 10-((1-Bencil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-bromo-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina <u>11f</u>	97
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	98
6.1. EVALUACIÓN DE LA DIASTEREOSELECTIVIDAD DE LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA EN LA PREPARACIÓN DE OCTAHIDROACRIDINAS <i>N</i> -SUSTITUIDAS. SÍNTESIS DE <i>TRANS N</i> -BENCIL OCTAHIDROACRIDINAS	99
6.2. DEBENCILACIÓN CATALÍTICA COMO RUTA ALTERNATIVA EN LA PREPARACIÓN DE <i>N(H)</i> -OCTAHIDROACRIDINAS DIASTEREOMÉRICAMENTE PURAS.....	118
6.3. SÍNTESIS DE <i>TRANS N</i> -PROPARGIL OCTAHIDROACRIDINAS COMO SUSTRATOS VERSÁTILES EN LA CONSTRUCCIÓN DE NUEVAS ENTIDADES MOLECULARES	129

6.4. SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES MEDIANTE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR	139
6.4.1. Híbridos de Octahidroacridina-Isoxazol.....	139
6.4.2. Híbridos de Octahidroacridina-1,2,3-Triazol	153
6.5. ENSAYOS DE INHIBICIÓN DE AChE PARA LOS COMPUESTOS 6a-f	162
7. CONCLUSIONES.....	165
8. RECOMENDACIONES.....	166
CITAS BIBLIOGRÁFICAS	167
BIBLIOGRAFÍA.....	180
ANEXOS	194

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Algunos <i>N</i> -heterociclos con actividad farmacológica relevante.	28
Figura 2. Alcaloides extraídos de la corteza del árbol <i>A. baueri</i>	29
Figura 3. Cistoditinas extraídas de las ascidias <i>Cystodytes sp.</i>	30
Figura 4. Algunas (tetrahidro)octahidroacridinas con actividad farmacológica. ...	31
Figura 5. Isoxazoles con actividad farmacológica relevante.	32
Figura 6. Triazoles empleados como fármacos para el tratamiento de diferentes enfermedades.	33
Figura 7. Formación de híbridos moleculares a partir de la unión de diferentes farmacóforos.	33
Figura 8. Perfil cromatográfico del aceite esencial de <i>C. nardus</i>	66
Figura 9. Aporte de esta investigación en la preparación diastereoselectiva de octahidroacridinas.	99
Figura 10. Espectro IR del compuesto 3c	106
Figura 11. Espectro de masas (IE, 70 eV) del compuesto 3c	106
Figura 12. Cromatograma del crudo de reacción durante la síntesis de 3c	108
Figura 13. Espectro de ¹ H-RMN del compuesto 3c . Ampliación de la señal <i>H</i> -4a.	109
Figura 14. Representación de los posibles acoplamientos para las dos posibles configuraciones de las OHAs.	110
Figura 15. Acoplamientos del protón <i>H</i> -4a en espectro COSY del compuesto 3c	110
Figura 16. Espectro de ¹³ C-RMN y APT para el compuesto 3c	111
Figura 17. Espectro HSQC de la octahidroacridina 3c . Ampliación a campo alto.	112

Figura 18. Diagrama ORTEP del compuesto 3a y la representación esquemática de los enantiómeros sintetizados.....	115
Figura 19. Comparación entre los espectros IR de la octahidroacridina 3c (arriba) y el producto desbencilado 4c (abajo).....	120
Figura 20. Espectro de masas del compuesto 4c	121
Figura 21. Comparación de los espectros de ^1H -RMN de los compuestos 3c (arriba) y 4c (abajo).	122
Figura 22. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN de las octahidroacridinas 3c (arriba) y 4c (abajo).....	123
Figura 23. Espectro de ^1H -RMN del producto de desbencilación y deshalogenación simultánea 4a	124
Figura 24. Cromatogramas comparativos del crudo de reacción empleando InCl_3 (arriba) y <i>p</i> -TsOH (abajo) como catalizadores.....	130
Figura 25. Espectro IR del compuesto 6c	132
Figura 26. Espectro de masas del compuesto 6c	133
Figura 27. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 6c	134
Figura 28. Espectro de ^{13}C -RMN y APT del compuesto 6c	135
Figura 29. Diagrama ORTEP del compuesto 6b y la representación esquemática de los enantiómeros sintetizados.....	138
Figura 30. Posibles estados de transición en la formación de los regioisómeros de los isoxazoles.	140
Figura 31. Espectros de masas MALDI-TOF de los productos obtenidos.	141
Figura 32. Comparación de los espectros IR de los productos de reacción.	142
Figura 33. Espectro de masas ESI-IT de la primera fracción eluida.	143
Figura 34. Espectro de masas ESI-IT de la segunda fracción eluida.	143
Figura 35. Espectro de ^1H -RMN del primer compuesto eluido de la reacción. Ampliación en región aromática.....	145
Figura 36. Espectro de ^1H -RMN del producto minoritario de la reacción. Ampliación en región aromática.....	145
Figura 37. Espectro de masas ESI-IT del híbrido molecular 9a	147

Figura 38. Localización promedio de las manchas de los productos de reacción en CCD empleando otras oximas.	152
Figura 39. Espectro IR del compuesto <u>11b</u>	156
Figura 40. Espectro ESI-IT del compuesto <u>11b</u>	157
Figura 41. Espectro ^1H -RMN del compuesto <u>11b</u>	158
Figura 42. Ampliación en la señal <i>H</i> -4a de los compuestos <u>11c-f</u>	158
Figura 43. Espectro ^{13}C -RMN y DEPT-135 del compuesto <u>11b</u>	159
Figura 44. <i>N</i> -Propargil aminas de importancia farmacológica	162
Figura 45. Microplaca durante ensayo de determinación de la actividad inhibitoria de AChE.	163

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Síntesis del híbrido molecular mefloquina-isoxazol 22	34
Esquema 2. Síntesis del híbrido molecular quinoxalina-triazol 25	34
Esquema 3. Hidrogenación de acridinas.	36
Esquema 4. Rearreglo de Beckmann en la construcción de octahidroacridinas.	36
Esquema 5. Preparación de octahidroacridinas mediante ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts.	37
Esquema 6. Obtención de hexahidroacridinas a partir de isoforona.	37
Esquema 7. Regioselectividad en la reacción de Diels-Alder (DA).	38
Esquema 8. Estereoespecificidad de la reacción DA.	39
Esquema 9. Estados de transición posibles en el proceso concertado de la reacción DA.	40
Esquema 10. Rutas de construcción de heterociclos nitrogenados a partir de la reacción aza Diels-Alder.	40
Esquema 11. Evidencia de un mecanismo no-concertado para la reacción imino Diels-Alder.	41
Esquema 12. Reacción imino Diels-Alder intramolecular.	42
Esquema 13. Obtención de OHA mediante la reacción imino Diels-Alder.	43
Esquema 14. Síntesis de <i>trans</i> OHA empleando resinas tipo anilina y Yb(OTf) ₃	43
Esquema 15. Uso de BiCl ₃ en la síntesis diastereoselectiva de OHA.	44
Esquema 16. Uso de TiCl ₃ y trifluoroetanol como catalizadores en la síntesis de OHA.	45
Esquema 17. Preparación de OHA a través de soportes sólidos ácidos e irradiación microondas.	46

Esquema 18. Síntesis de sistemas polifusionados a través de la reacción imino Diels-Alder intramolecular.	46
Esquema 19. Síntesis de sistemas polifusionados <i>cis</i> anulares empleando la reacción imino Diels-Alder intramolecular.	47
Esquema 20. Rutas para la formación del intermediario azadieno catiónico.	47
Esquema 21. Generación de 2-azabutadienos mediante descomposición ácida de azidas.	48
Esquema 22. Síntesis de precursores de ciclopenta[<i>c</i>]quinolinas.	49
Esquema 23. Síntesis de etil ésteres de ácidos quinolin-3-carboxílicos mediante reacción Imino Diels-Alder catiónica.	49
Esquema 24. Síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de precursores naturales renovables.	50
Esquema 25. Preparación de OHA a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica.	50
Esquema 26. Cicloadición 1,3-dipolar.	51
Esquema 27. Reacción general de formación de isoxazoles empleando NaOCl como catalizador en la síntesis de nuevos 2-cianoacrilatos.	52
Esquema 28. Síntesis regioselectiva de isoxazoles catalizada por Cu(I).	53
Esquema 29. Efectos estéricos en la regioselectividad de la cicloadición 1,3-dipolar.	53
Esquema 30. Preparación <i>one-pot</i> de benzo[<i>d</i>]isoxazoles promovida por yodo (III).	54
Esquema 31. Síntesis de 1,2,3-triazoles mediante cicloadición 1,3-dipolar.	55
Esquema 32. Ciclo catalítico de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de azidas-alquinos catalizada por cobre.	56
Esquema 33. Síntesis <i>one-pot</i> de triazoles mediante cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre.	57
Esquema 34. Síntesis de tetrahydroquinolinas empleando el aceite esencial y las semillas del anís como precursores renovables de <i>trans</i> -anetol.	58

Esquema 35. Síntesis de tetrahydroquinolinas empleando el aceite esencial de clavos como precursores renovables de eugenol.	58
Esquema 36. Síntesis de octahidroacridinas mediante irradiación microondas empleando el aceite esencial de <i>C. nardus</i> como precursores renovables de (+)- <i>R</i> -citronelal.	59
Esquema 37. Síntesis de <i>N</i> -bencil octahidroacridinas 3a-f	69
Esquema 38. Síntesis de <i>N</i> (<i>H</i>)-octahidroacridinas 4a-c	76
Esquema 39. Síntesis de <i>N</i> -propargil octahidroacridinas 6a-f	79
Esquema 40. Síntesis de los híbridos moleculares octahidroacridina-isoxazol 9a-f	87
Esquema 41. Síntesis de los híbridos moleculares octahidroacridina-triazol 11a-f	93
Esquema 42. Resumen general del trabajo de investigación.	98
Esquema 43. Acción del catalizador en la formación del intermediario catiónico.	103
Esquema 44. Esquema general de síntesis de las octahidroacridinas 3a-f	104
Esquema 45. Ruta de fragmentación propuesta para el compuesto 3c	107
Esquema 46. Preparación alternativa de la octahidroacridina 3b	116
Esquema 47. Posibles estados de transición durante la formación de los diastereoisómeros de las octahidroacridinas.	117
Esquema 48. Reacción general de desbencilación de las OHAs 3a-f	118
Esquema 49. Desbencilación y deshalogenación reductiva simultánea de los compuestos 3e y 3f	124
Esquema 50. Ciclo catalítico propuesto para la deshalogenación reductiva.	125
Esquema 51. Esquema general de síntesis de las <i>N</i> -propargil octahidroacridinas 6a-f	131
Esquema 52. Ruta de fragmentación propuesta para el compuesto 6c	133
Esquema 53. Cicloadición 1,3-dipolar empleando NaOCl acuoso como generador de dipolo.	146

Esquema 54. Mecanismo de reacción propuesto para la cloración de los híbridos moleculares.....	148
Esquema 55. Síntesis de bencil azida.....	153
Esquema 56. Reacción enzimática de hidrólisis de la acetiltiocolina por parte de la AChE y formación del ión coloreado tionitrobenzoato.	163

LISTA DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Compuestos identificados en el aceite esencial de citronela.	67
Tabla 2. Preparación de OHAs. Efecto del sustituyente en la anilina de partida.	101
Tabla 3. Optimización de las condiciones de reacción empleando el bencilo como grupo sustituyente en la anilina.	103
Tabla 4. Resultados obtenidos en la preparación de las <i>N</i> -bencil octahidroacridinas 3a-f	105
Tabla 5. Bandas de absorción características (cm ⁻¹) y puntos de fusión de los compuestos 3a-f	105
Tabla 6. Iones y fragmentos más relevantes (IE, 70 eV) de los compuestos 3a-f	107
Tabla 7. Señales (ppm) de ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) de los compuestos 3a-f	113
Tabla 8. Señales (ppm) de ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) de los compuestos 3a-f	114
Tabla 9. Algunas condiciones de desbencilación evaluadas en el compuesto 3b	119
Tabla 10. Resultados de la desbencilación catalítica de los compuestos 3c y 3d	119
Tabla 11. Bandas de absorción IR (cm ⁻¹) de las <i>N</i> (<i>H</i>)-OHAs sintetizadas.	126
Tabla 12. Iones y fragmentos más relevantes (IE, 70 eV) de las <i>N</i> (<i>H</i>)-OHAs sintetizadas.	126
Tabla 13. Señales (ppm) de ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) para 4a , 4c y 4d	127
Tabla 14. Señales (ppm) de ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) para 4a , 4c y 4d	128

Tabla 15. Evaluación de algunos catalizadores en la preparación de <i>N</i> -propargil octahidroacridinas.....	129
Tabla 16. Resultados obtenidos en la preparación de las <i>N</i> -propargil octahidroacridinas <u>6a-f</u>	131
Tabla 17. Bandas de absorción IR características (cm ⁻¹) y puntos de fusión de los compuestos <u>6a-f</u>	132
Tabla 18. Iones y fragmentos más relevantes (IE, 70 eV) de los compuestos <u>6a-f</u>	133
Tabla 19. Señales (ppm) de ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) de los compuestos <u>6a-f</u>	136
Tabla 20. Señales (ppm) de ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) de los compuestos <u>6a-f</u>	137
Tabla 21. Experimentos preliminares para la formación de híbridos moleculares.....	139
Tabla 22. Formación de híbridos moleculares a partir de la oxima <u>8</u> empleando NaOCl acuoso.....	147
Tabla 23. Bandas de absorción IR características (cm ⁻¹) y puntos de fusión de los compuestos <u>9a-f</u>	149
Tabla 24. Principales señales espectrométricas (<i>m/z</i>) de los compuestos <u>9a-f</u>	149
Tabla 25. Señales (ppm) de ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) de los compuestos <u>9a-f</u>	150
Tabla 26. Señales (ppm) de ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) de los compuestos <u>9a-f</u>	151
Tabla 27. Optimización de condiciones de reacción para la síntesis de híbridos OHA-1,2,3-triazol con respecto a la mezcla de disolventes.....	154
Tabla 28. Síntesis de nuevos híbridos OHA-1,2,3-triazol <u>11a-f</u>	155
Tabla 29. Bandas de absorción IR características (cm ⁻¹) y puntos de fusión de los compuestos <u>11a-f</u>	156
Tabla 30. Resultados espectrométricos (<i>m/z</i>) principales de los compuestos <u>11a-f</u>	157

Tabla 31. Señales (ppm) de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de los compuestos	
<u>11a-f</u>	160
Tabla 32. Señales (ppm) de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de los compuestos	
<u>11a-f</u>	161

LISTA DE ABREVIATURAS

AChE	Acetilcolinesterasa
AcOH	Ácido acético
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
°C	Grados Celcius
CAN	Nitrato de Cerio y Amonio
Cat.	Catalizador
CCD	Cromatografía en capa delgada
COSY	CORrelation SpectroscopY (espectroscopia de correlación)
d	Doblete
DA	Diels-Alder
dd	Doble doblete
ddd	Doble de doble doblete
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (Mejora sin distorsiones por transferencia de polarización)
DIBAL	Hidruro de diisobutil aluminio
DMSO	Dimetil sulfóxido
Et	Etilo
IR	Infrarrojo
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (coherencia heteronuclear cuántica simple)
Hz	Hertzios
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

m/z	Relación masa-carga
m	Multiplete
M^+	Ion molecular
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
Ms	Metanosulfonato
MW	Microwaves (microondas)
OHA	Octahidroacridina
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de fusión
p-TsOH	Ácido para-toluenosulfónico
Rf	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
sa	Singulete ancho
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
ta	Triplete aparente
t-Bu	tert butilo
TFA	Ácido trifluoroacético
TfOH	Ácido trifluorometansulfónico
t_R	Tiempo de retención

RESUMEN

Título: EMPLEO DE CITRONELAL COMO BLOQUE DE CONSTRUCCIÓN RENOVABLE EN LA SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS OCTAHIDROACRIDÍNICOS VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA INTRAMOLECULAR*

Autor: ACELAS MANTILLA, Edgar Mauricio de Jesús**

Palabras clave: Octahidroacridinas, híbridos moleculares, isoxazoles, triazoles, reacción imino Diels-Alder catiónica diastereoselectiva.

DESCRIPCIÓN

Dentro de los diferentes heterociclos nitrogenados se destacan las octahidroacridinas, compuestos que exhiben una notable actividad farmacológica actuando principalmente como moduladores sinápticos. Los esfuerzos sintéticos se han enfocado únicamente a la preparación diastereoselectiva del núcleo de la octahidroacridina destacándose la reacción imino Diels-Alder como ruta versátil para la construcción de este heterociclo. No obstante se evidencia que es posible continuar investigando esta reacción en términos de la diastereoselectividad que ofrecen los diferentes grupos unidos a los sustratos de ciclación, el uso de fuentes renovables de citronelal y el desarrollo de nuevos derivados (híbridos moleculares) con el objeto de potenciar aún más su actividad farmacológica.

Por esta razón, en este trabajo se describe una metodología altamente diastereoselectiva para la preparación de octahidroacridinas a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica intramolecular de anilinas *N*-sustituídas que involucra el uso del aceite esencial de *Cymbopogon nardus* como fuente renovable de citronelal, además de la construcción, mediante cicloadición 1,3-dipolar, de diferentes derivados octahidroacridina-isoxazol y octahidroacridina-1,2,3-triazol.

Así mismo, se estudió el efecto del tamaño del grupo sustituyente en la anilina de partida al cual se le atribuyó la diastereoselectividad *trans* observada de acuerdo al concepto de relevo quiral. Los compuestos obtenidos resultan análogos de diversas estructuras a las cuales se les atribuye una gran variedad de actividades farmacológicas.

* Trabajo de investigación

** Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Maestría en Química.
Directores: Vladimir V. Kouznetsov, Qco., PhD, DSc. Arnold Rafael Romero B., Qco., PhD.

ABSTRACT

Title: USE OF CITRONELLAL AS RENEWABLE BUILDING BLOCK FOR THE SYNTHESIS OF NEW OCTAHYDROACRIDINE DERIVATIVES VIA INTRAMOLECULAR IMINO DIELS-ALDER REACTION*

Author: ACELAS MANTILLA, Edgar Mauricio de Jesús**

Key words: Octahydroacridines, molecular hybrids, isoxazoles, triazoles, diastereoselective cationic imino Diels-Alder reaction.

DESCRIPTION

Among all the *N*-containing heterocycles, the octahydroacrydines are remarkable structures that exhibit important pharmacological activity acting on synapses modulation. The synthetic efforts have been pursuing the diastereoselective preparation of the octahydroacridine core, highlighting the imino Diels-Alder reaction as a versatile route to furnish this scaffold. Although the above mentioned, it is evident that this reaction can be improved in terms of the diastereoselectivity ratio provided by the groups on the substrate skeleton, the use of renewable sources of citronellal and the development of new derivatives (molecular hybrids) to enhance their pharmacological properties

Herein, this work describes a novel and highly diastereoselective methodology for the preparation of octahydroacridines via the intramolecular cationic imino Diels-Alder reaction of *N*-substituted anilines employing the essential oil of *Cymbopogon nardus* as a renewable source of citronellal. The preparation of different octahydroacridine-isoxazol and octahydroacridine-1,2,3-triazol via 1,3-dipolar cycloaddition is also provided.

Additionally, the effect of the bulkiness in the substituent group of the starting aniline was studied. The *trans* diastereoselectivity was attributed to this fragment according to the chiral relay concept. The obtained compounds are analogues of other structures that possess a wide range of pharmacological properties.

* MSc. Dissertation

** Universidad Industrial de Santander. Science Faculty. School of Chemistry. Master Degree in Chemistry. Advisors: Vladimir V. Kouznetsov, Qco., PhD, DSc. Arnold Rafael Romero B., Qco., PhD.

INTRODUCCIÓN

La Química orgánica como disciplina científica está estrechamente ligada los procesos innatos de los organismos vivos. De allí se han implementado, desde hace algunos siglos, soluciones a diferentes enfermedades a través del diseño de nuevos compuestos capaces de actuar directamente sobre sus causas y/o ejerciendo control sobre los síntomas causados por éstas. En este sentido, el estudio y diseño de nuevas metodologías de síntesis que permitan acceder a nuevos compuestos con potencial farmacológico y, a su vez, que incluyan procesos cada vez más amigables con el medio ambiente constituye uno de los ejes fundamentales de esta área del conocimiento.

Por otro lado, el desarrollo de protocolos modernos de síntesis orgánica pretende hacer frente a uno de los retos sintéticos más relevantes de todos los tiempos: la estereoselectividad. En este sentido, cada vez más investigaciones han venido dirigiendo esfuerzos hacia la obtención de compuestos estereoquímicamente puros, con el fin de evitar la formación de isómeros cuyas características pueden interferir con la expresión de una actividad farmacológica en particular.

Dentro del conjunto de los compuestos orgánicos con actividad farmacológica relevante se destacan los heterociclos nitrogenados, a los cuales se les atribuye una gran variedad de propiedades efectivas en el control y tratamiento de enfermedades de diversa etiología, entre las cuales podemos destacar patologías como el Alzheimer, el cáncer, la leishmaniasis, la malaria, entre otras. Para la construcción de estos heterociclos existen varias rutas sintéticas que son susceptibles de modificación con el objeto de mejorar su eficiencia e incluir, en algunos casos, bloques de construcción provenientes de fuentes renovables.

En Colombia resalta la gran diversidad de especies vegetales, la cual constituye una fuente renovable de innumerables compuestos que pueden incluirse como

precursores sintéticos de nuevas entidades moleculares con potencial actividad biológica, recursos que hasta el momento no han sido explotados ampliamente.

Por esta razón, el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular está comprometido con la búsqueda de nuevos agentes fármaco terapéuticos a través de la exploración, diseño y creación de rutas sintéticas eficientes que involucren algunos principios de la Química Verde así como la explotación de los recursos naturales propios de la región mediante el uso de aceites esenciales de plantas.

El desarrollo de este trabajo de investigación planteó el diseño de una ruta sencilla, ambientalmente amigable y altamente eficiente, específicamente la reacción imino Diels-Alder catiónica intramolecular, para la generación diastereoselectiva de heterociclos nitrogenados (octahidroacridinas) y algunos derivados con potencial actividad farmacológica, mediante el uso del aceite esencial de citronela (*Cymbopogon nardus*) como fuente renovable de citronelal.

Resultados parciales de esta investigación, se mostraron en el XXXI Congreso Latinoamericano de Química 2014, llevado a cabo en Lima, Perú; en el XIV seminario Latinoamericano de análisis por técnicas de Rayos X, llevado a cabo en Villa Carlos-Paz, Argentina y en el 16th Brazilian Meeting on Organic Synthesis llevado a cabo en Búzios, Brasil.

1. ESTADO DEL ARTE

1.1. HETEROCICLOS NITROGENADOS: IMPORTANCIA BIOLÓGICA

La naturaleza es una fuente renovable de un sinnúmero de compuestos, los cuales han sido ampliamente utilizados como base para el tratamiento de muchas enfermedades. Dentro de todo el conjunto de moléculas naturales, los heterociclos nitrogenados constituyen un grupo atractivo para los químicos orgánicos y medicinales debido a la gran variedad de dianas farmacológicas sobre las cuales tienen acción terapéutica. Por esta razón, cobra importancia el diseño, síntesis y producción de este tipo de heterociclos, ya sea a partir de andamiajes moleculares naturales o netamente sintéticos, como fuente de nuevas herramientas para la lucha contra aquellas patologías que hoy en día siguen afectando la salud de los seres humanos.¹

Es así como resaltan las propiedades farmacológicas de algunos compuestos *N*-heterocíclicos como la camptotecina **1**, un compuesto quinolínico extraído del árbol *Camptotheca acuminata* que actúa como inhibidor de la topoisomerasa I (TopI) y es utilizado actualmente como medicamento antineoplásico;² indoles como el compuesto **2** que exhibe una potente actividad analgésica y antiinflamatoria³ y la clomipramina **3**, un potente antidepresivo del grupo de las benzoazepinas que actúa como inhibidor del proceso de la recaptación de serotonina,⁴ entre otros.

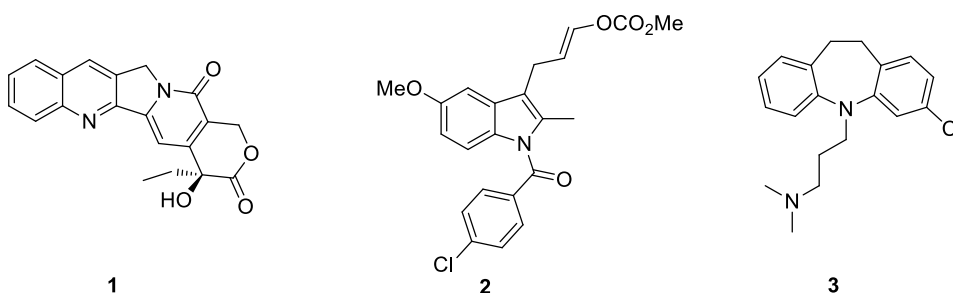


Figura 1. Algunos *N*-heterociclos con actividad farmacológica relevante.

1.2. HETEROCICLOS NITROGENADOS TRICÍCLICOS

Los heterociclos cuya estructura la conforman tres anillos fusionados son compuestos atractivos desde el punto de vista de la Química Medicinal por tener un gran número de propiedades farmacológicas que los convierten en moléculas objetivo de diversas investigaciones. Existen varios tipos de heterociclos tricíclicos, dentro de los cuales destacan aquellos con un anillo nitrogenado central de seis miembros: acridinas y sus análogos hidrogenados las tetrahidro- y octahidro-acridinas.

1.2.1. Acridinas

Las acridinas son heterociclos de ocurrencia natural semejantes al antraceno, con un átomo de nitrógeno en el anillo central. En la naturaleza se han encontrado diversos ejemplos de compuestos que contienen en su estructura este importante núcleo, por ejemplo acridonas como la acromicina **4** junto con otros alcaloides como la melicopina **5** y la melicopidina **6** han sido aislados de la corteza del árbol australiano *Acrornychia baueri* (**Figura 2**). El compuesto **4** en particular, mostró una potente actividad antitumoral durante algunos ensayos *in vivo*, considerándose su actividad como de amplio espectro debido al número de tipos de cáncer contra los que resultó efectivo.⁵

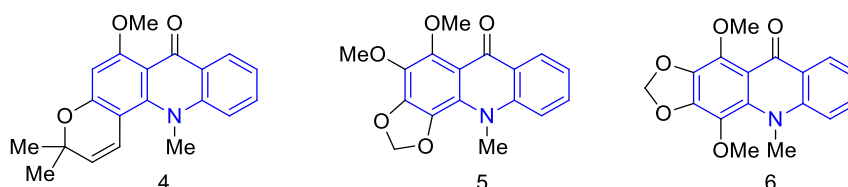


Figura 2. Alcaloides extraídos de la corteza del árbol *A. baueri*.

Organismos marinos de la clase tunicados producen alcaloides semejantes denominados cistoditinas **7** (**Figura 3**). Este grupo de compuestos son aislados de

las ascidias *Cystodytes sp.* y *Lissoclinum notti*. Se destacan sus propiedades antiproliferativas frente a diversas líneas celulares cancerígenas.⁶

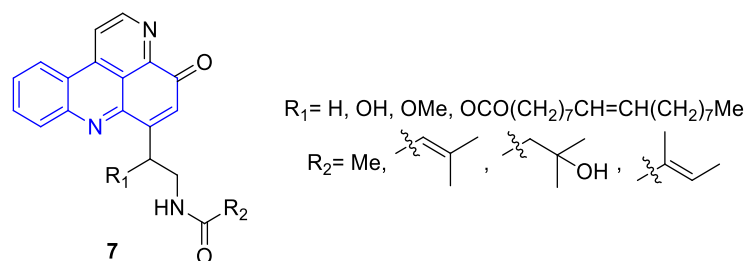


Figura 3. Cistoditinas extraídas de las ascidias *Cystodytes sp.*

Las investigaciones recientes muestran a las acridinas como novedosos y promisorios agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer debido a que su mecanismo de acción está directamente relacionado con su afinidad y capacidad de unión directa al ADN gracias a su estructura plana.⁷ De manera análoga, se demostró que también tienen efecto sobre las topoisomerasas (I y II)⁸ y que poseen además actividad anti-inflamatoria⁹ convirtiéndolas en modelos estructurales importantes para el diseño de nuevos compuestos bioactivos.

1.2.2. Octahidroacridinas

Estos compuestos parcialmente hidrogenados son de origen exclusivamente sintético, sin embargo, también han mostrado diversos tipos de actividad farmacológica. Una de ellas es la inhibición de las secreciones gástricas,¹⁰ la cual se evaluó *in vivo* para algunos derivados octahidroacridínicos empleando ratas como organismos de estudio posterior a la administración de histamina como inductor de este proceso digestivo. Los resultados mostraron un porcentaje de inhibición hasta del 100% en concentraciones de $20 \mu\text{moles} \cdot \text{kg}^{-1}$ para el compuesto **8** (**Figura 4**). También se ha evaluado la acción sobre el sistema nervioso central para estos heterociclos. Estudios clínicos revelaron su potencial farmacológico actuando específicamente como agentes antidepresivos tales como

es el caso de **9** gracias a su similitud estructural con fármacos moduladores de la recaptación de serotonina como la imipramina **10**.¹¹ En algunos casos se propone incluso una posible prevención de la demencia senil tipo Alzheimer.¹²

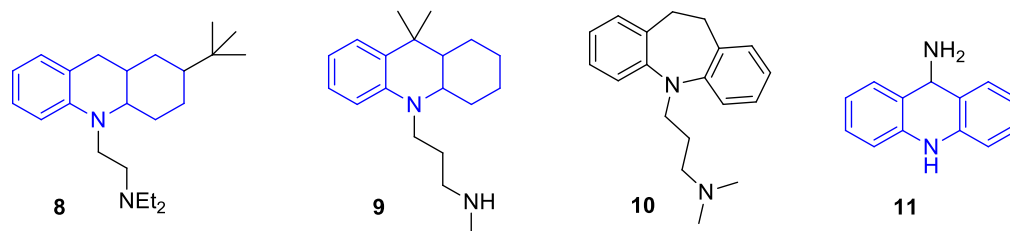


Figura 4. Algunas (tetrahydro)octahidroacridinas con actividad farmacológica.

Otros análogos parcialmente aromáticos muestran una marcada actividad farmacológica, tal es el caso de la tacrina **11**, el primer fármaco que fue empleado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, cuyo modo de acción se fundamenta en la inhibición de la enzima AChE para de este modo incrementar la concentración de acetilcolina en diversas regiones cerebrales y así facilitar la neurotransmisión asociada a este receptor. No obstante, se retiró del mercado debido a que se demostró su hepatotoxicidad.^{13,14} A pesar de que el número de investigaciones relacionadas con este tipo de compuestos no es elevado, resalta su potencial farmacológico convirtiendo al núcleo de la octahidroacridina en un bloque estructural promisorio para el desarrollo posterior de nuevos agentes quimioterapéuticos.

1.3. ISOXAZOLES Y TRIAZOLES: IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA

Los isoxazoles son anillos heterocíclicos que contienen dos heteroátomos (oxígeno y nitrógeno en posiciones 1,2) y constituyen la base de diversos tratamientos contra una amplia gama de enfermedades gracias a su potente acción terapéutica. Diversos compuestos que contienen este núcleo heterocíclico han mostrado actividad anti-inflamatoria y antibacterial importante.¹⁵

Otras aplicaciones farmacológicas incluyen potencial actividad antireumática tal como la exhibida por el compuesto **12**,¹⁶ propiedades anticonvulsiantes y coadyuvantes en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como en el caso del fármaco zonisamida **13**,¹⁷ anticancerígenos y antimicrobianos como **14**¹⁸ e incluso compuestos involucrados en el mejoramiento de las habilidades cognitivas mediante su interacción con los receptores nicotínicos de la acetilcolina como **15**.¹⁹

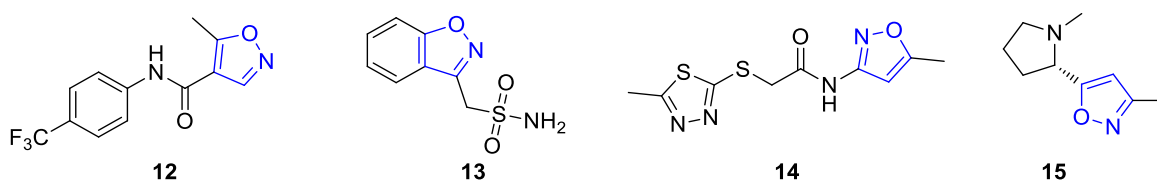


Figura 5. Isoxazoles con actividad farmacológica relevante.

De manera análoga los triazoles, heterociclos de cinco miembros con tres átomos de nitrógeno, muestran gran importancia en el campo de la Química Medicinal. Este heterociclo está presente en moléculas con actividades farmacológicas diversas que van desde antifúngicos de amplio espectro empleados actualmente como fármacos tales como el fluconazol **16**,²⁰ un potente inhibidor de la 14 α -demetilasa impidiendo la conversión de lanosterol a ergosterol, un componente esencial de la membrana citoplasmática del hongo; hipnóticos y tranquilizantes como el alprazolam **17**,²¹ antibióticos de la familia de las cefalosporinas como la cefatrizina **18**,²² que actúa como inhibidor de la síntesis de peptidoglicanos en la pared celular bacteriana, hasta compuestos anticancerígenos como el carboxamido-triazol **19**, un inhibidor de las señales de crecimiento en diversos tipos de células cancerígenas.²³

De este modo, se ponen en evidencia las características farmacológicas atribuidas a estructuras moleculares que incluyen en su andamiaje núcleos de isoxazoles o triazoles para potenciar su actividad, así como la gran diversidad de dianas farmacológicas de gran relevancia con las que este tipo de compuestos pueden interactuar.

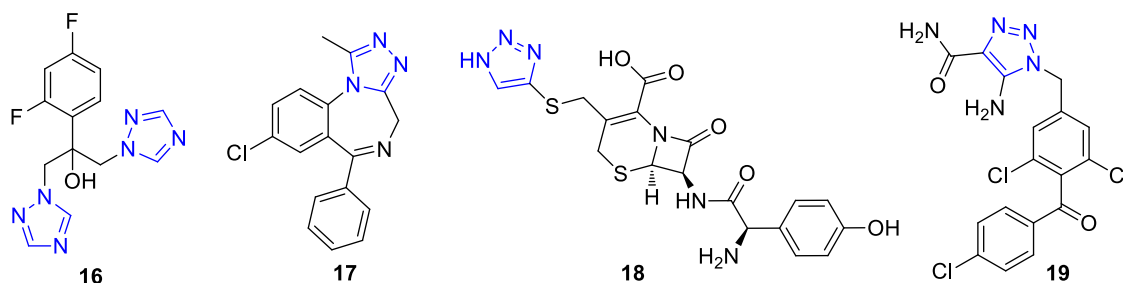


Figura 6. Triazoles empleados como fármacos para el tratamiento de diferentes enfermedades.

1.4. HÍBRIDOS MOLECULARES

La unión covalente de dos estructuras a las que se les atribuye una determinada actividad farmacológica (farmacóforos) puede conferir a una nueva entidad química algún tipo de sinergia resultado de los efectos individuales de cada fragmento que permite, en algunos casos, potenciar sus efectos farmacológicos. A este tipo de compuestos, resultado de la combinación de diferentes farmacóforos, se les conoce como híbridos moleculares.²⁴ La **Figura 7** resume de manera general el concepto expuesto anteriormente.

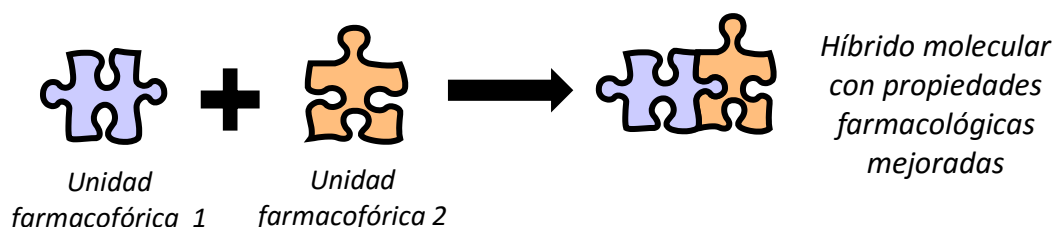
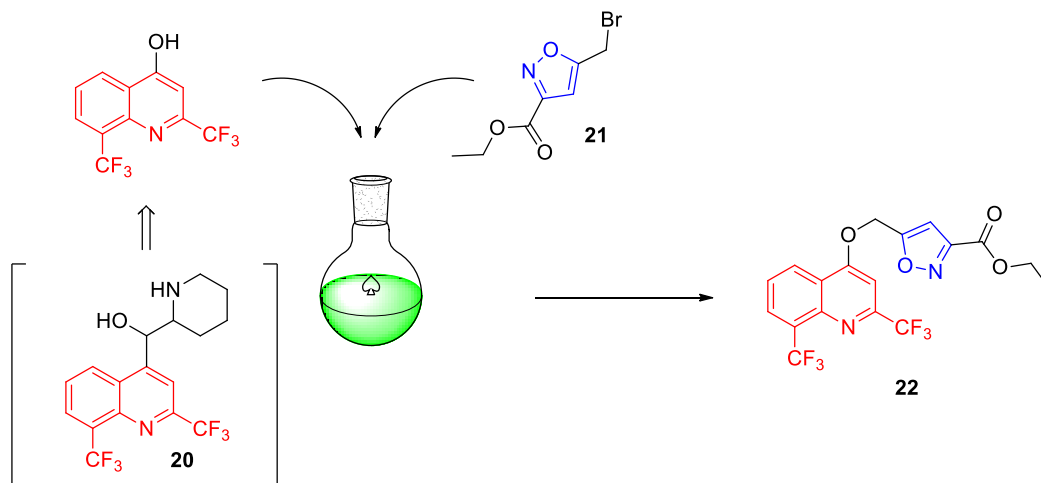


Figura 7. Formación de híbridos moleculares a partir de la unión de diferentes farmacóforos.

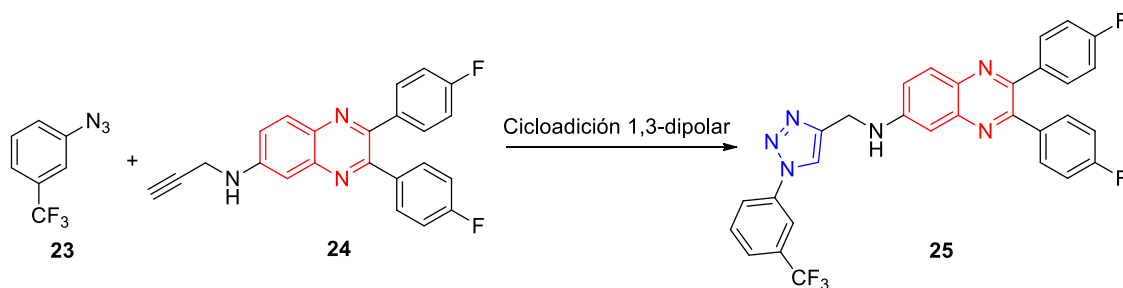
A manera de ejemplo, el compuesto **22**, un híbrido molecular de mefloquina-isoxazol (**Esquema 1**), mostró una actividad antituberculosa excelente y ya se ha evaluado su acción como pro-fármaco.²⁵ En este caso particular, la mefloquina **20**

constituye una de las principales herramientas moleculares para el tratamiento de la malaria comprobándose que la combinación con el núcleo del isoxazol **21** mejoró y modificó significativamente sus propiedades farmacológicas.



Esquema 1. Síntesis del híbrido molecular mefloquina-isoxazol **22**.

Esta aproximación sintética en búsqueda de la optimización de las propiedades farmacológicas también se ha utilizado con triazoles. La unión de los fragmentos de quinoxalina y 1,2,3-triazoles a través de una cicloadición 1,3-dipolar entre los compuestos **23** y **24** (**Esquema 2**) en la búsqueda de nuevos agentes antimaláricos y antibacterianos, mostró valores de IC_{50} inferiores a $10 \mu\text{M}$ contra el protozoo *P. falciparum* para el compuesto **25**.²⁶



Esquema 2. Síntesis del híbrido molecular quinoxalina-triazol **25**.

Estos ejemplos confirman que el uso de isoxazoles y/o triazoles como fragmentos farmacofóricos en combinación con otras estructuras moleculares, permiten acceder a nuevos sistemas con propiedades farmacológicas potenciadas, convirtiéndose en heterociclos de gran interés medicinal en la construcción de nuevos híbridos moleculares.

1.5. CONSTRUCCIÓN DE OCTAHIDROACRIDINAS

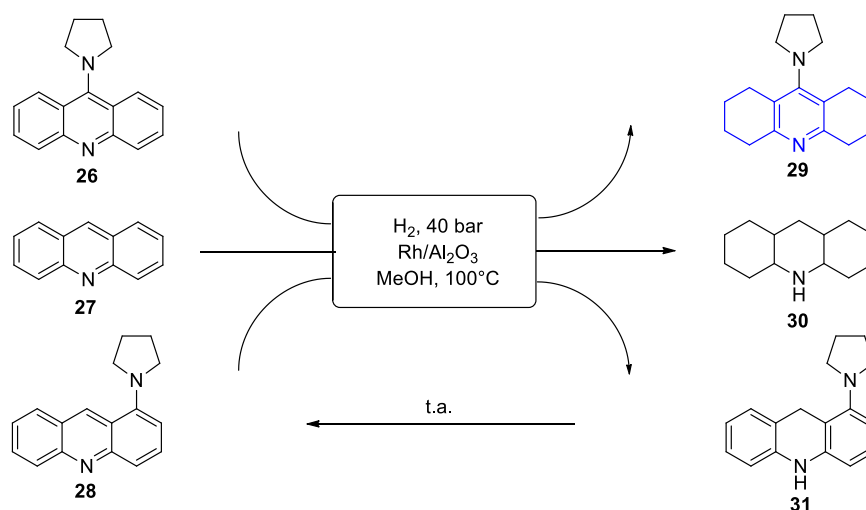
A pesar de que las octahidroacridinas (OHA) son heterociclos que no se encuentran en la naturaleza, se han implementado diversas metodologías sintéticas para su construcción. A continuación se describen en detalle algunas de ellas.

1.5.1. Primeras aproximaciones sintéticas

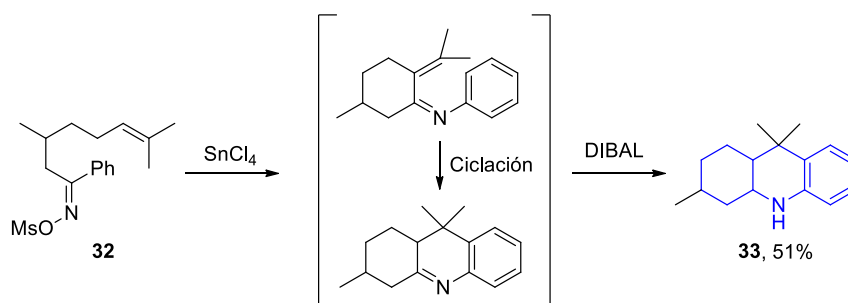
El acceso a las OHA se llevó a cabo inicialmente mediante hidrogenación de acridinas, cuya preparación ya es bien conocida a través de las metodologías descritas por Bernthsen²⁷ y Jourdan-Ullman.²⁸ Para llevar a cabo esta reacción de hidrogenación de manera satisfactoria se requiere de diversos catalizadores metálicos soportados sobre alúmina tales como Pd/Al₂O₃ y Rh/Al₂O₃ así como el uso de elevadas temperaturas y presiones.²⁹ No obstante, sumado a la dificultad de alcanzar las condiciones de reacción requeridas para esta transformación, se encuentra la formación de múltiples productos y la falta de estéreo- y regioselectividad. Se determinó que el tiempo de reacción y los sustituyentes sobre la acridina determinan el tipo de producto formado y que algunas veces estos son interconvertibles entre sí a temperatura ambiente (**Esquema 3**).³⁰

Otra aproximación consiste en el uso de metanosulfonatos de oximas derivadas de la 3,7-dimetil-1-fenil-6-octen-1-ona **32**, las cuales reaccionan de manera intramolecular a través de un rearrreglo de Beckmann en presencia de SnCl₄ (**Esquema 4**) para formar un intermediario cíclico tipo imina que, posterior al tratamiento con hidruro de di-isobutil aluminio DIBAL, dan origen a la

octahidroacridina deseada **33** con rendimientos moderados.³¹ A través de esta metodología no existe stereocontrol en la fusión del anillo debido a la falta de especificidad en el ataque por parte del hidruro sobre el carbono sp^2 de la imina.



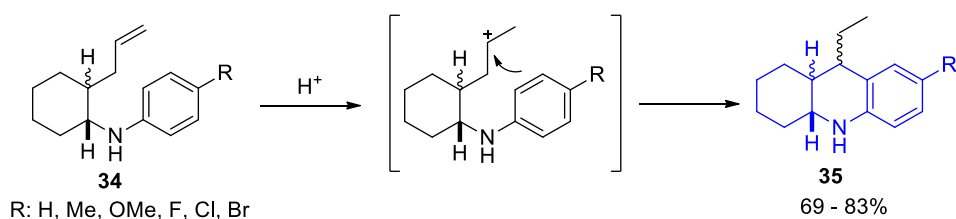
Esquema 3. Hidrogenación de acridinas.



Esquema 4. Rearreglo de Beckmann en la construcción de octahidroacridinas.

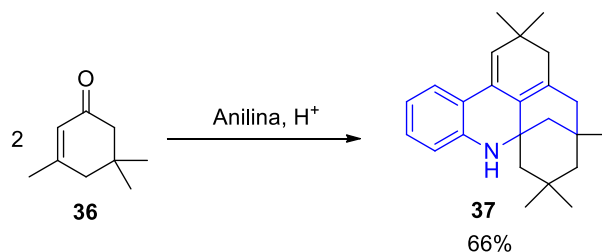
Otras metodologías que involucran otros tipos de ciclación intramolecular en la formación del heterociclo de interés también han sido exploradas. Kouznetsov y colaboradores³² lograron obtener octahidroacridinas **35** a partir de la reacción entre diversos 2-alil-1-amilaminociclohexanos **34** y ácido sulfúrico mediante

ciclación 6-*exo-trig* en un proceso de alquilación intramolecular tipo Friedel-Crafts con buenos rendimientos. Las octahidroacridinas sintetizadas a través de esta ruta se obtuvieron como mezcla de cuatro diastereoisómeros en relaciones 3:3:1:1 evidenciándose falta de estereocontrol a través de esta transformación.



Esquema 5. Preparación de octahidroacridinas mediante ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts.

Heterociclos semejantes pueden obtenerse a partir de estructuras que se encuentran en la naturaleza tales como la isoforona **36**, una cetona α,β -insaturada cíclica cuya condensación con anilina mediada por ácido resulta en una hexahidroacridina fusionada **37**.³³



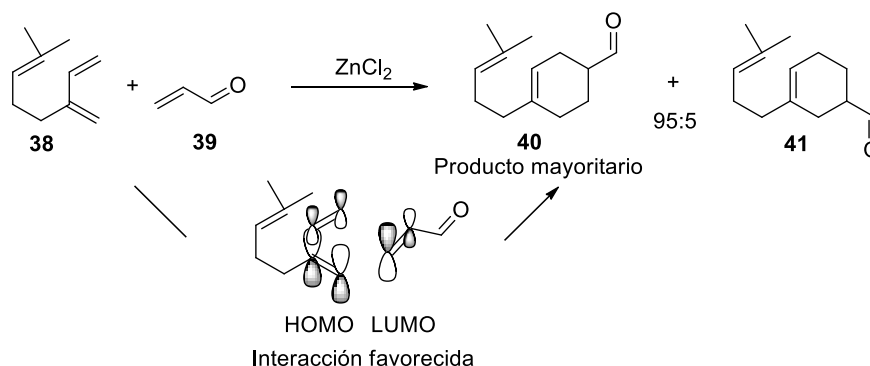
Esquema 6. Obtención de hexahidroacridinas a partir de isoforona.

La construcción del núcleo de la OHA en su forma más simple, empleando las reacciones mencionadas anteriormente, resulta ineficiente en términos de diastereoselectividad de la reacción y da espacio a mejoras en sus rendimientos. Por esta razón surge como alternativa sintética la reacción imino Diels-Alder, cuyas ventajas se discutirán en la siguiente sección.

1.5.2. Reacción imino Diels-Alder. Antecedentes

La reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ conocida como la reacción de Diels-Alder (DA), es quizá una de las alternativas sintéticas más versátiles para la construcción de un sinnúmero de nuevos sistemas moleculares (aductos) en la que un compuesto con 2 electrones π (dienófilo) reacciona con otra molécula que aporta cuatro electrones π (dieno). Durante este proceso ocurre la formación de dos nuevos enlaces σ a expensas de dos enlaces π .

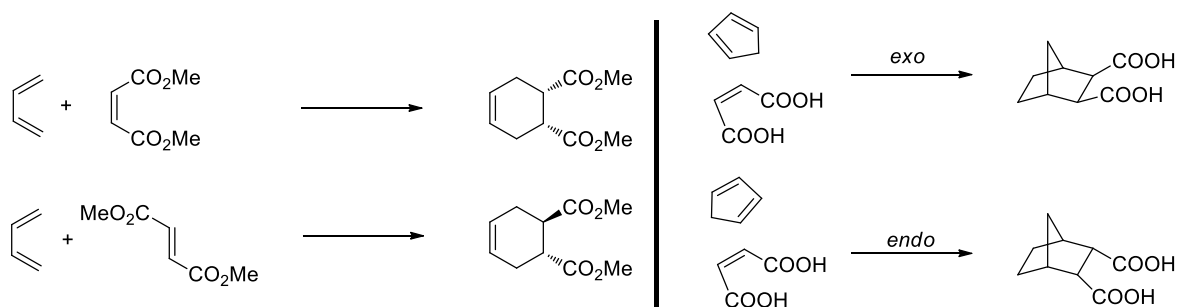
Esta reacción se caracteriza principalmente por su elevada regioselectividad, característica obtenida a partir de los sustituyentes en los productos de partida. Este tipo de reactividad se explica a partir de las interacciones de los orbitales moleculares de frontera HOMO y LUMO, ya que la orientación del estado de transición se verá favorecida dependiendo de los valores de los coeficientes de los orbitales moleculares de frontera. Los sustituyentes sobre el dieno y/o el dienófilo modifican estos coeficientes generando una aproximación preferencial durante el estado de transición. Estos valores pueden obtenerse mediante cálculos computacionales para de este modo lograr predecir la regioselectividad de la reacción considerando que los átomos del dieno y del dienófilo con mayor coeficiente interactúan preferencialmente permitiendo así un solapamiento orbital más efectivo.³⁴



Esquema 7. Regioselectividad en la reacción de Diels-Alder (DA).

La reacción entre el dieno **38** y el dienófilo **39** es un claro ejemplo de la regioselectividad de la reacción (**Esquema 7**). Allí el aducto *-para* **40** se obtiene mayoritariamente gracias a la inducción en los valores de coeficiente de orbital originados por los grupos alquilo y carbonilo en el dieno y el dienófilo respectivamente.

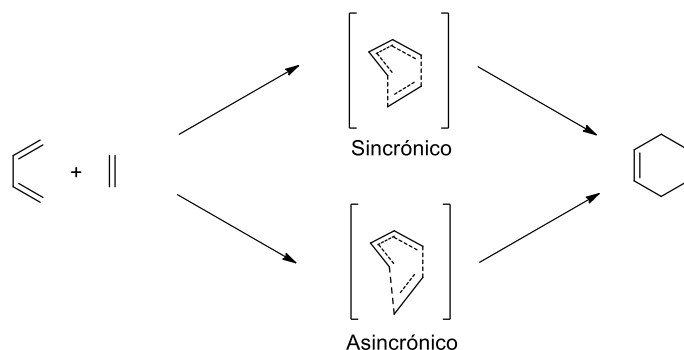
Adicionalmente, la estereoespecificidad constituye otro factor importante de esta reacción. En general, el aducto conserva la estereoquímica de los sustratos³⁵ ya sea *cis* o *trans* tal como se evidencia en el **Esquema 8**. En los casos en los que el dieno es una molécula cíclica, existen también dos posibles aproximaciones conocidas como *endo* y *exo*, de las cuales la *endo* resulta favorecida cinéticamente gracias a la interacción de orbitales secundarios.



Esquema 8. Estereoespecificidad de la reacción Diels-Alder.

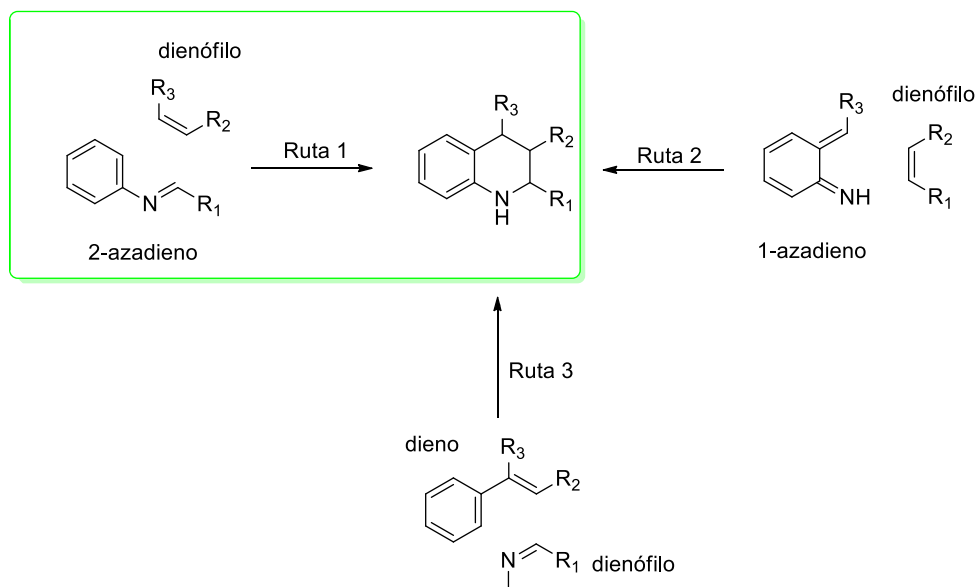
Con base en las evidencias experimentales, el mecanismo propuesto y más aceptado para esta reacción consiste en un proceso concertado que transcurre a través de un estado de transición hexacíclico. Sin embargo, existen otros mecanismos propuestos que involucran dos pasos a través de movimiento de cargas o radicales pero difícilmente explican la estereoespecificidad de la reacción.³⁶ Estudios posteriores mediante Química Computacional concernientes al proceso concertado^{37,38} permiten identificar dos variantes en las que difiere la intensidad de la formación de los dos enlaces (**Esquema 9**). Cuando las interacciones que conllevan a la formación de uno de los enlaces resulta mayor,

se tiene un mecanismo concertado asincrónico; por otro lado si las interacciones son equivalentes el mecanismo es denominado sincrónico.



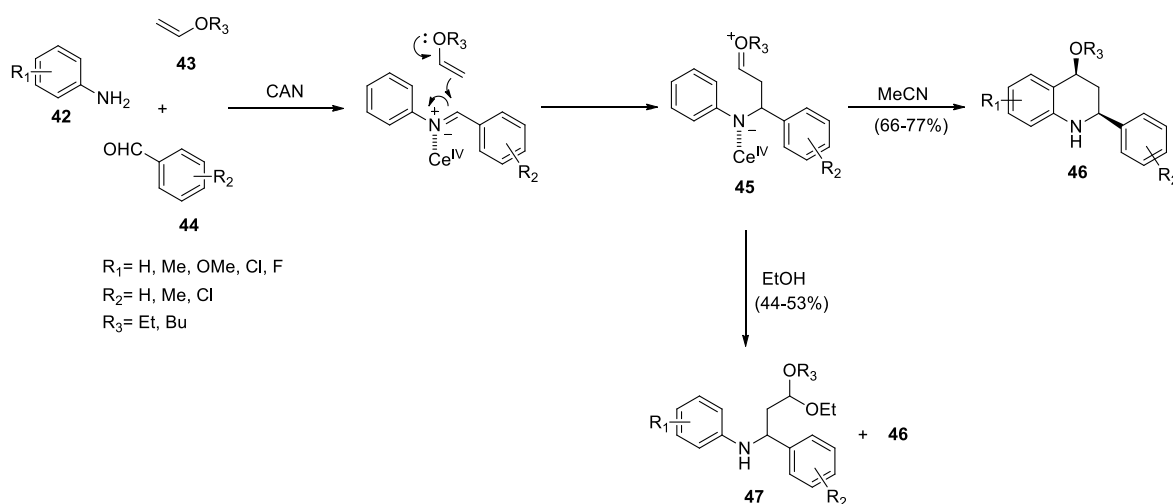
Esquema 9. Estados de transición posibles en el proceso concertado de la reacción DA.

Haciendo referencia a compuestos heterocíclicos nitrogenados, la variante aza Diels-Alder constituye una táctica de preparación robusta y eficiente para acceder a este tipo de estructuras. Existen tres formas diferentes para lograr ensamblar los productos de reacción, tal como se muestra en el **Esquema 10**.



Esquema 10. Rutas de construcción de heterociclos nitrogenados a partir de la reacción aza Diels-Alder.

La ruta 1 descrita en el esquema anterior hace referencia a la reacción imino Diels-Alder, considerada como una reacción de cicloadición formal de demanda electrónica inversa entre *N*-aril iminas y dienófilos ricos en electrones, en la que por lo general se requiere de ácidos de Lewis como catalizadores.³⁹ El uso de *N*-aril aldiminas como precursores 2-azadiénicos para la construcción de 2-fenilquinolinas empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalizador fue reportado por primera vez por Povarov y Grigos en los años 60.⁴⁰ Estudios posteriores han permitido su desarrollo como reacción de tres componentes para la generación *in situ* de la *N*-aril imina a partir de diversas arilaminas, aldehídos y su reacción con el correspondiente dienófilo e igualmente involucrar diferentes sustancias, tanto ácidos de Lewis como ácidos de Brönsted, como catalizadores.⁴¹

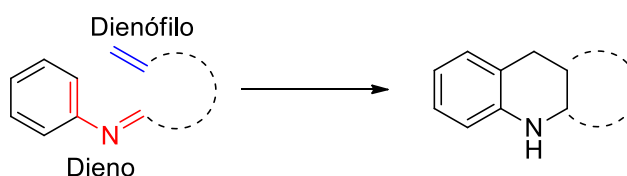


Esquema 11. Evidencia de un mecanismo no-concertado para la reacción imino Diels-Alder.

Con respecto al mecanismo de esta reacción, inicialmente se postuló que transcurría a través de un mecanismo concertado tal como ocurre en una reacción Diels-Alder convencional. Sin embargo, durante formación de 4-alcoxi-2-aril tetrahydroquinolinas **46** empleando CAN como catalizador (**Esquema 11**), Menéndez y colaboradores observaron la formación de un producto de adición nucleofílica **47** por parte del etanol empleado como disolvente. La aparición de

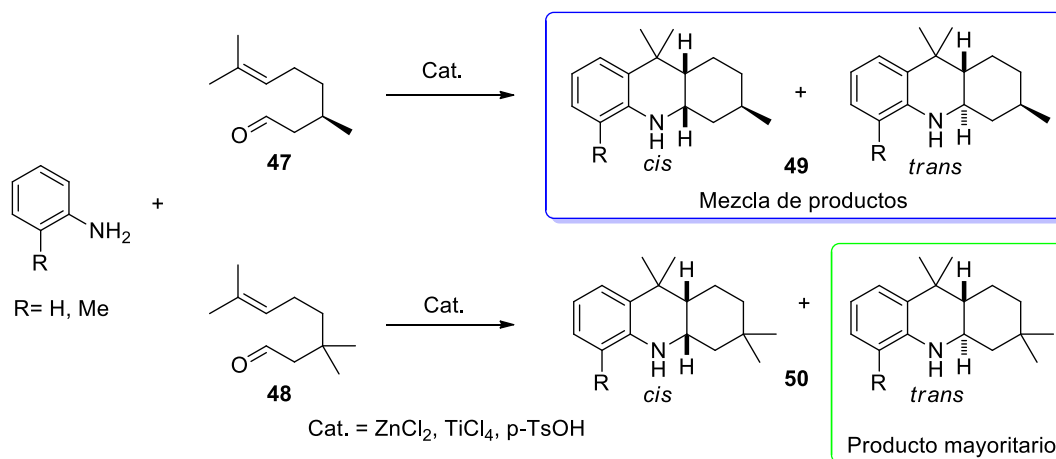
este compuesto revela que debe existir una especie catiónica intermediaria **45** que se explica únicamente a través de una secuencia de pasos.⁴² Otros resultados experimentales⁴³⁻⁴⁵ demuestran la validez del mecanismo por pasos.

El desarrollo histórico de esta reacción ha estado ligado mayoritariamente a la construcción de heterociclos bicíclicos tales como tetrahydroquinolinas y quinolinas, sin embargo aplicaciones posteriores han permitido la generación de aductos policíclicos fusionados a través de la versión intramolecular de esta transformación (**Esquema 12**), empleando compuestos en cuya estructura se encuentran el dieno y el dienófilo simultáneamente.⁴⁶



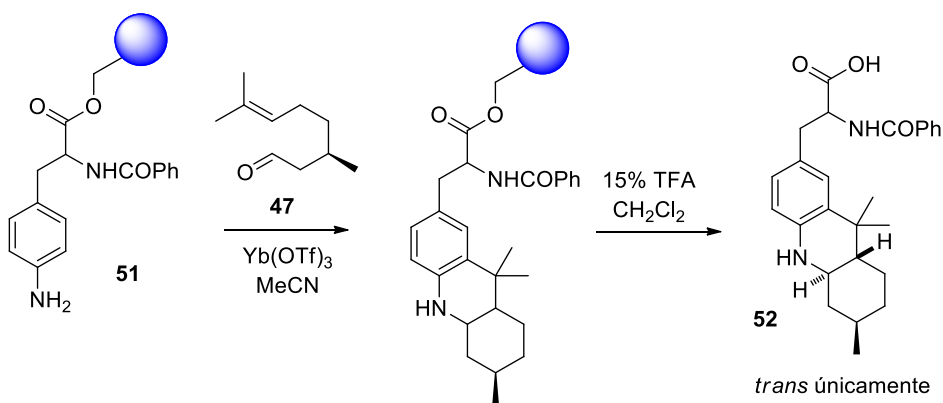
Esquema 12. Reacción imino Diels-Alder intramolecular.

La síntesis de octahidroacridinas a través de la reacción imino Diels-Alder resulta en una ruta conveniente y de fácil acceso para la construcción de estos heterociclos. Para tal fin, se requiere de aldehídos ω -insaturados para la formación inicial del intermediario 2-azadieno y el cierre posterior del anillo. Laschat y colaboradores son pioneros en el estudio de esta reacción mediante la evaluación de una amplia batería de catalizadores ácidos en la obtención de OHA con muy buenos rendimientos (>92%).⁴⁷ Simultáneamente se determinó que la relación diastereomérica *cis/trans* de los productos no está relacionada con el tipo de catalizador empleado. Se demostró además, que es posible favorecer la formación del producto *trans* anular mediante una pequeña modificación sobre la cadena del aldehído (**Esquema 13**) cuando realizaron experimentos empleando diversas anilinas, (*R*)-citronelal **47** y su análogo el 3,3,7-trimetil-6-octenal **48**.



Esquema 13. Obtención de OHA mediante la reacción imino Diels-Alder.

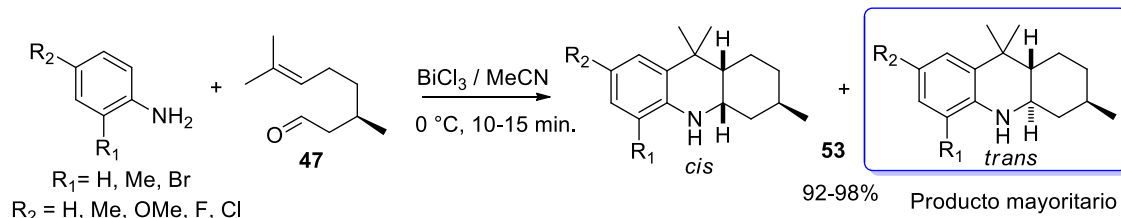
Otros tipos de catalizadores lantánidos como el Yb(III) también han sido empleados para esta reacción. Kiselyov y colaboradores⁴⁸ utilizaron una resina tipo anilina **51** para su posterior reacción con (*R*)-citronelal **47** en presencia de $Yb(OTf)_3$ para la obtención de las correspondientes octahidroacridinas **52** (**Esquema 14**). Se encontró que a través de esta metodología de soporte sólido es posible obtener, posterior a la liberación de la resina, únicamente un diastereoisómero *trans* del producto de interés.



Esquema 14. Síntesis de *trans* OHA empleando resinas tipo anilina y $Yb(OTf)_3$.

El $BiCl_3$ también ha sido ampliamente utilizado para catalizar las reacciones imino Diels-Alder debido a su carácter ecoamigable.⁴⁹ Reportes recientes de Sabitha y

colaboradores⁵⁰ muestran que es posible obtener de manera diastereoselectiva diversas octahidroacridinas **53** a través de un control estricto en la temperatura de reacción (**Esquema 15**) entre el (*R*)-citronelal **47** y algunas anilinas en tiempos muy cortos. Los autores resaltan la elevada conversión hacia el producto de interés así como su fácil purificación.

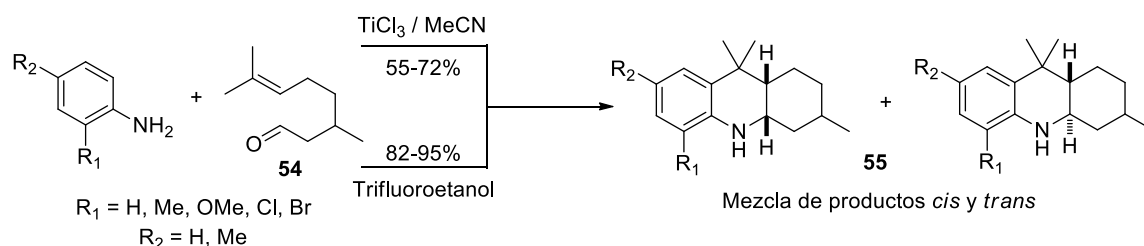


Esquema 15. Uso de BiCl_3 en la síntesis diastereoselectiva de OHA.

Esta herramienta sintética ha sido susceptible de modificaciones con el propósito de su optimización en términos del uso de condiciones verdes de reacción. En este sentido diversos autores han empleado líquidos iónicos como disolventes observándose que no se requiere de un catalizador adicional para llevar a cabo esta transformación. Yadav y colaboradores⁵¹ emplearon $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ como disolvente observando una completa transformación de los sustratos en menos de tres horas. Cuando se empleó (*R*)-citronelal **47**, las relaciones diastereoméricas observadas fueron cercanas al 50:50, sin embargo con la inserción de un grupo metilo extra en el esqueleto del aldehído, el 3,3,7-trimetil-6-octenal **48**, puede apreciarse la formación única del producto *trans* anular. De manera semejante el uso de líquidos iónicos con base en Selenio y Telurio promueven la reacción entre diversas anilinas y (*R*)-citronelal **47** para la formación de una mezcla de octahidroacridinas *cis* y *trans* cercana al 50:50 ya sea a temperatura ambiente o bajo irradiación de microondas.⁵²

En un trabajo comparativo, Mayekar y colaboradores¹² evaluaron la reacción entre anilinas y ($\pm$)-citronelal **54** catalizada mediante TiCl_3 en acetonitrilo y posteriormente empleando sólo trifluoroetanol como disolvente y catalizador de

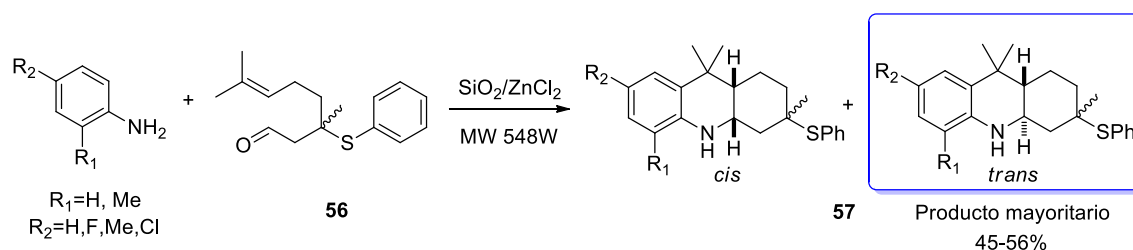
manera simultánea (**Esquema 16**). Bajo estas dos condiciones fue posible obtener el producto de interés **55** nuevamente como mezcla de los diastereoisómeros *cis* y *trans* en relaciones cercanas al 50:50.



Esquema 16. Uso de TiCl_3 y trifluoroetanol como catalizadores en la síntesis de OHA.

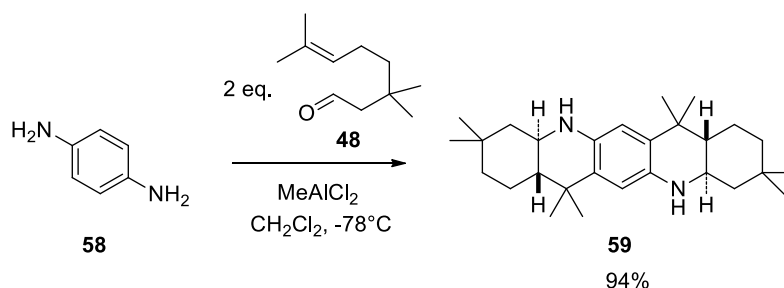
También vale la pena destacar el uso de glicerol como disolvente, que en ausencia de catalizador y a una temperatura de 90 °C es capaz de promover la reacción entre anilinas y (*R*)-citronelal **47** con buenos rendimientos (>75%). Además, el glicerol puede reutilizarse, sin perder eficiencia por contaminación, hasta en cinco reacciones consecutivas convirtiéndolo en un disolvente eficaz desde el punto de vista de la Química Verde. No obstante, la relación diastereomérica de los productos obtenidos se mantiene cerca del 50:50.⁵³

El uso de catalizadores ácidos soportados sobre sílica ha mostrado diversas ventajas en términos de eficiencia y selectividad. La inclusión de irradiación microondas en esta metodología ha permitido llevar a cabo esta reacción en tiempos muy cortos. Tal es el caso del catalizador ácido soportado $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ que permitió obtener preferencialmente el producto *trans* cuando el 3-feniltiocitronelal **56** se empleó como aldehído ω -insaturado (**Esquema 17**) en la formación de las octahidroacridinas correspondientes **57** con rendimientos moderados.⁵⁴ Procesos de irradiación microondas permitieron acelerar esta reacción observándose la desaparición de los sustratos en tiempos cercanos a los 2 minutos.



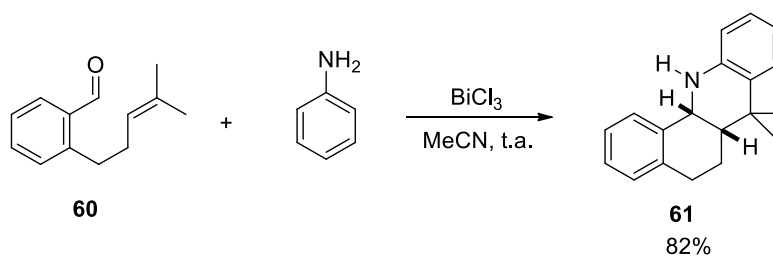
Esquema 17. Preparación de OHA a través de soportes sólidos ácidos e irradiación microondas.

Finalmente es posible acceder a sistemas polifusionados a partir de 1,4-dianilinas **58**, las cuales posterior a la reacción con dos equivalentes de 3,3,7-trimetil-6-octenal **48** en presencia de metil dicloruro de aluminio y diclorometano, permiten obtener el producto **59** con una configuración *trans* de los hidrógenos del sistema fusionado con excelentes rendimientos tal como se aprecia en el **Esquema 18**.⁵⁵



Esquema 18. Síntesis de sistemas polifusionados a través de la reacción imino Diels-Alder intramolecular.

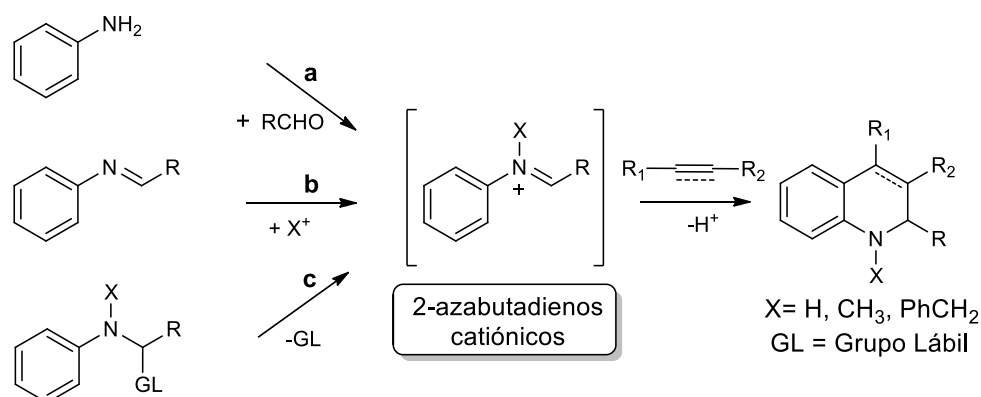
Muy pocas referencias se han encontrado acerca de sistemas análogos cuya estereoquímica sea dirigida únicamente a la formación del diastereoisómero *cis* en la fusión del anillo. Uno de estos ejemplos consiste en la reacción del 2-(4-metilpent-3-en-1-il) benzaldehído **60** con anilina (**Esquema 19**) para permitir la formación de la correspondiente hexahidrobenczo[*c*]acridina *cis* anular **61**. En este caso particular, la conformación más rígida del estado de transición causada por el anillo aromático favorece el cierre del anillo con esta estereoquímica específica.⁵⁶



Esquema 19. Síntesis de sistemas polifusionados *cis* anulares empleando la reacción imino Diels-Alder intramolecular.

1.5.3. Reacción imino Diels-Alder catiónica

La versión catiónica de la reacción imino Diels-Alder resulta en una metodología eficiente para la generación de heterociclos nitrogenados, especialmente tetrahidroquinolinas. Dicha transformación consiste en el uso de 2-azabutadienos catiónicos los cuales pueden generarse a través de diferentes rutas, tal como se aprecia en el **Esquema 20**.⁵⁷

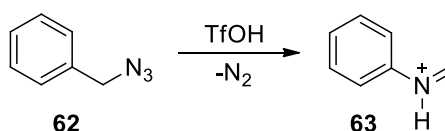


Esquema 20. Rutas para la formación del intermediario azadieno catiónico.

En la ruta **a** se lleva a cabo la condensación de arilaminas con compuestos carbonílicos (especialmente formaldehído y otros aldehídos) en presencia de una

fuentes de protones.⁵⁸ La ruta **b** consiste en la reacción de una imina previamente formada con un ácido de Brönsted o Lewis, siendo esta la metodología más empleada; y, finalmente, en la ruta **c** la pérdida de un grupo saliente ionizable permite el acceso al ión iminio deseado.

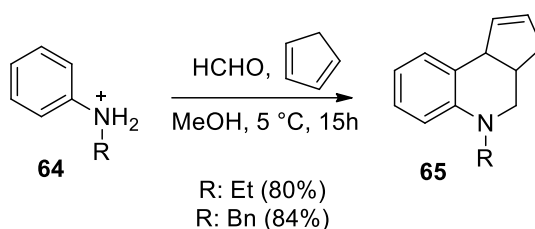
También se han explorado otras metodologías para la generación del ión iminio intermediario. Entre ellas vale la pena resaltar la descomposición mediada por ácido de azidas **62**, en la que ocurre un rearrreglo de los iones aminodiazonio intermediarios para permitir la formación del ión de interés **63**.⁵⁹



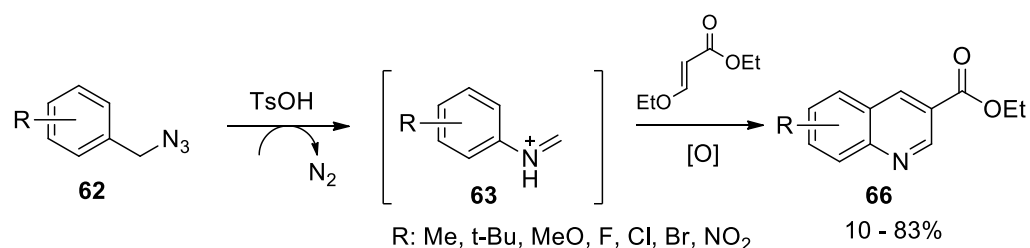
Esquema 21. Generación de 2-azabutadienos mediante descomposición ácida de azidas.

El uso de 2-azabutadienos derivados de anilinas ha facilitado el acceso a diferentes compuestos que contienen el núcleo (tetrahydro)quinolínico. Posson y colaboradores sintetizaron diversas ciclopenta[*c*]quinolinas **65** a partir de la formación inicial de tetrahydroquinolinas mediante cicloadición $[4\pi^+ + 2\pi]$ de aminas condensadas con formaldehído **64** y ciclopentadieno, observándose un alto grado de regio y diastereoselectividad (**Esquema 22**).⁶⁰

Trabajos sintéticos recientes como el de Tummatorn y colaboradores, utilizan esta metodología para la generación de ésteres de ácidos quinolin-3-carboxílicos **66**. Inicialmente se procede a la formación del heterociclo mediante la cicloadición de un 2-azabutadieno catiónico **63** generado a partir de la degradación de azidas **62**, y el 3-etoxiacrilato de etilo (**Esquema 23**).⁶¹

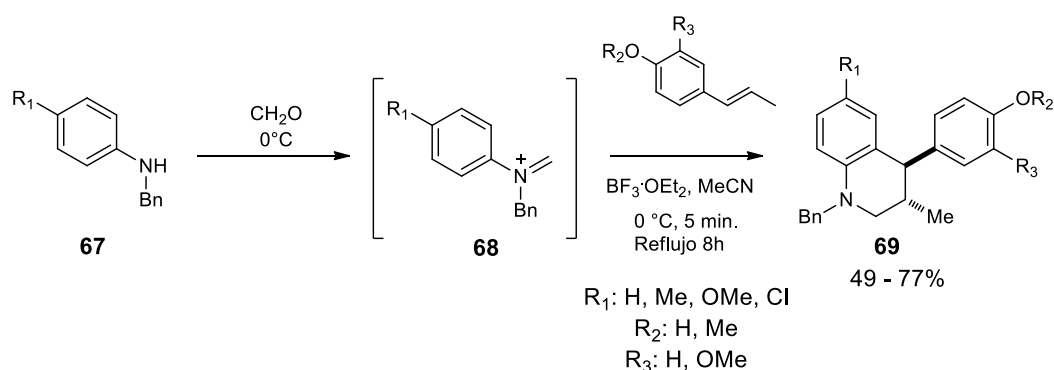


Esquema 22. Síntesis de precursores de ciclopenta[c]quinolinas.



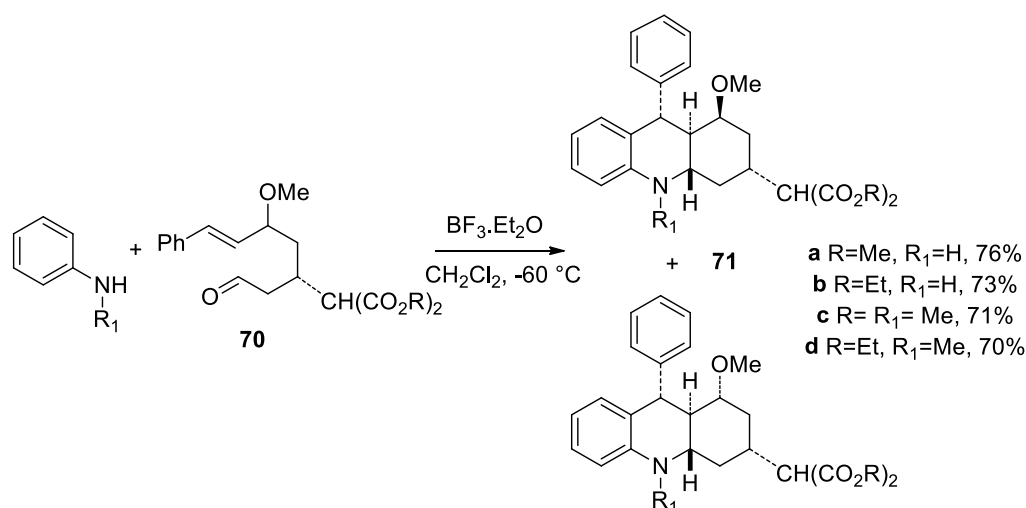
Esquema 23. Síntesis de etil ésteres de ácidos quinolin-3-carboxílicos mediante reacción Imino Diels-Alder catiónica.

Trabajos anteriores del laboratorio han demostrado la versatilidad y eficiencia de esta reacción en la construcción de 4-aryl-3-metiltetrahydroquinolinas **69** (**Esquema 24**) a partir de *N*-bencilanilinas **67** y compuestos fenilpropenoides naturales como precursores renovables. En esta metodología, la formación de los 2-azadienos catiónicos **68** se logra mediante la reacción entre diversas anilinas *N*-benciladas y formaldehído. El intermediario catiónico reacciona posteriormente con *trans*-isoeugenol y *trans*-anetol para formar las tetrahydroquinolinas esperadas **69** con elevada regio- y diastereoselectividad.^{62,63}



Esquema 24. Síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de precursores naturales renovables.

Existe un único reporte en el que se emplea la versión catiónica de la reacción imino Diels-Alder en la construcción del núcleo octahidroacridínico. Beiffus y colaboradores emplearon aldehídos ω -insaturados ampliamente sustituidos **70** para su reacción con anilina o *N*-metil anilina en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalizador para la formación de los respectivos productos OHA **71** (**Esquema 25**). La condensación entre el aldehído y la *N*-metil anilina da como resultado un intermediario catiónico que posteriormente es ciclado con el fragmento olefínico de la misma estructura.⁶⁴



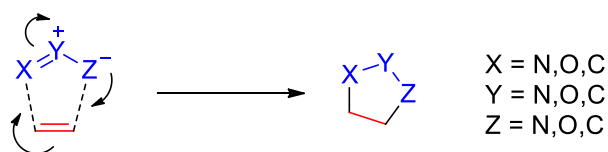
Esquema 25. Preparación de OHA a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica.

La estereoquímica de la reacción mostrada anteriormente resulta de elevada importancia ya que únicamente los productos *trans* anulares fueron obtenidos a pesar de contar con cinco centros estereogénicos en total en el producto final.

1.6. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR: SÍNTESIS DE ISOXAZOLES Y TRIAZOLES

La cicloadición 1,3-dipolar es una herramienta sintética que permite acceder a sistemas heterocíclicos de cinco miembros de manera rápida y versátil. En esta reacción también está involucrado un número de $[4+2]$ electrones π , comparada con la reacción de Diels-Alder, los cuales provienen de un grupo de tres átomos con 4π electrones conocido como el dipolo y un dipolarófilo con 2π electrones (alqueno o alquino). Al ser una cicloadición, cumple con todas las características ya mencionadas para la reacción de Diels-Alder. Los primeros reportes de esta se remontan a la reacción entre el éster diazoacético y éteres α,β -insaturados descrita por Buchner en 1888.⁶⁵

Desde entonces la reacción (**Esquema 26**) ha incorporado el uso de un gran número de compuestos como dipolarófilos dentro de los cuales se destacan azidas, diazoalcanos, óxido nitroso, óxidos de nitrilo, nitronas y ozono, entre otros. Esta variedad de sustratos permite también la formación de un gran número de heterociclos.

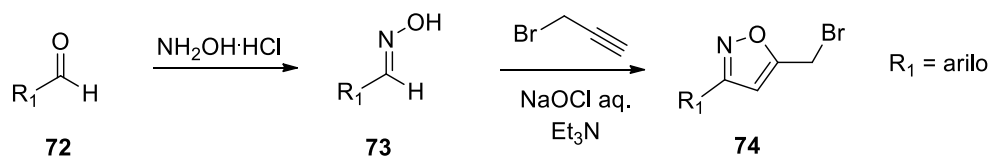


Esquema 26. Cicloadición 1,3-dipolar.

La cicloadición 1,3-dipolar resulta la ruta más conveniente en la preparación de isoxazoles debido a su simplicidad y versatilidad. Para llevar a cabo esta

transformación el primer paso consiste en la generación del dipolo (especie reactiva: óxido de nitrilo) la cuál puede obtenerse a partir de oximas mediante oxidación con $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ o 1-clorobenzotriazol,^{66,67} deshidratación de nitrocompuestos⁶⁸ tratamiento con cloramina T⁶⁹ y diversos hipohaluros⁷⁰ y su posterior reacción con un alquino.

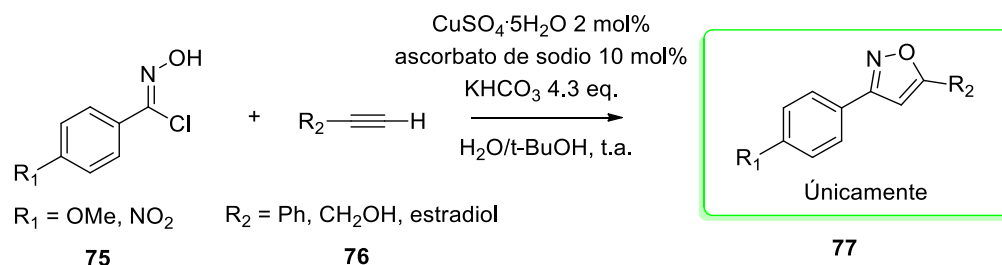
De los reactivos mencionados anteriormente, vale la pena resaltar el uso de sustancias de fácil adquisición para la formación del dipolo, tal como el empleado por Liu y colaboradores en la preparación de nuevos derivados de 2-cianoacrilatos que contienen el fragmento isoxazólico.⁷¹ Para la formación del heterociclo de interés **74**, la ruta sintética emplea como precursores oximas **73** preparadas a partir de hidroxilamina y diversos aldehídos **72**. Posteriormente, se lleva a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con los correspondientes alquinos en presencia de hipoclorito de sodio acuoso y una base en diclorometano. Esta misma metodología ha sido ampliamente utilizada por diferentes autores en la síntesis de una gran variedad de moléculas que contienen el núcleo del isoxazol en su estructura (**Esquema 27**).^{72,73}



Esquema 27. Reacción general de formación de isoxazoles empleando NaOCl como catalizador en la síntesis de nuevos 2-cianoacrilatos.

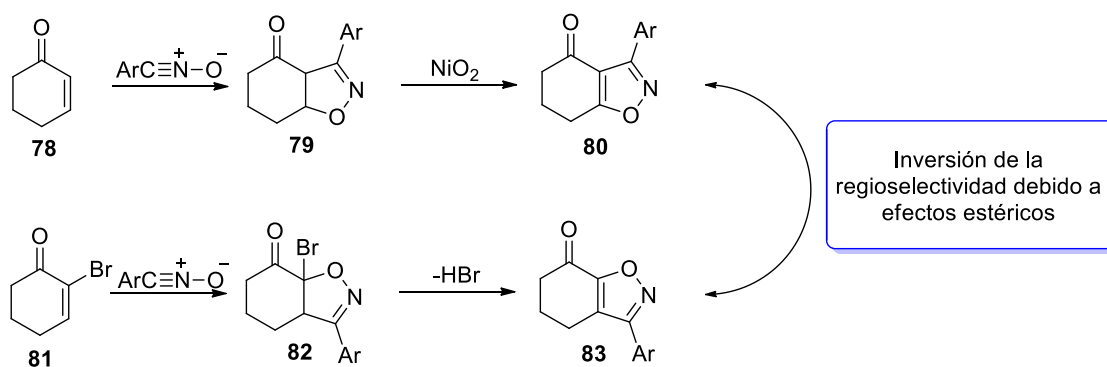
La reacción del óxido de nitrilo con el alquino correspondiente bajo condiciones clásicas usualmente lleva a mezclas de los regioisómeros 3,5- y 3,4-isoxazoles. El uso de catalizadores de cobre (I) modifica notablemente los valores de los coeficientes de orbital de frontera forzando al sistema a reaccionar en una orientación específica facilitando la formación de un único regioisómero del isoxazol **77** tal como se aprecia en el **Esquema 28**.⁷⁴ Allí, diversos cloruros de imidoílo aromáticos **75** dan acceso a los correspondientes óxidos de nitrilo, los

cuales reaccionan con el acetiluro de cobre (I) formado *in situ* mediante reducción de una especie de cobre (II) en presencia de ascorbato de sodio y el correspondiente alquino **76**.



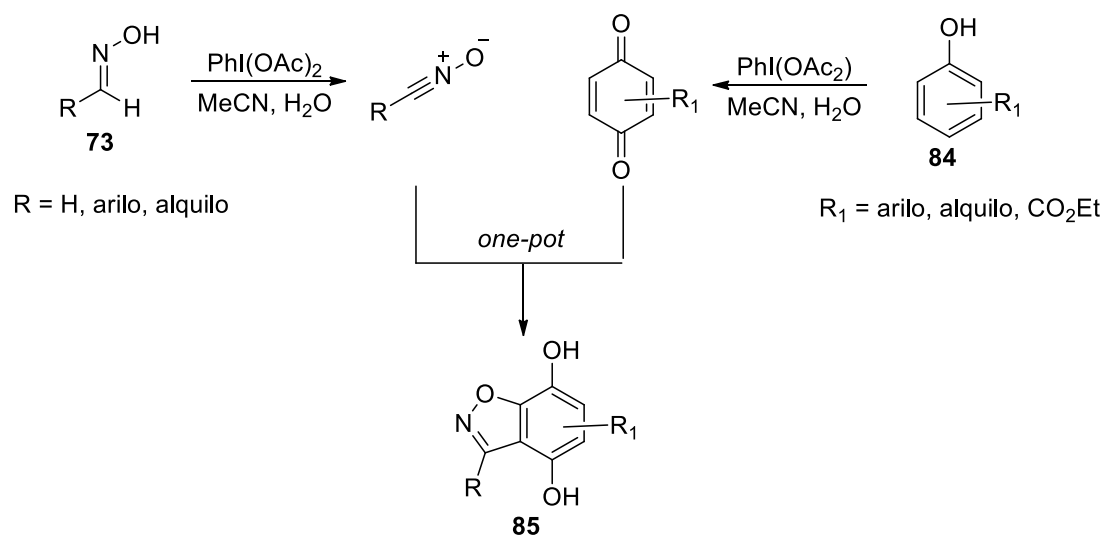
Esquema 28. Síntesis regioselectiva de isoxazoles catalizada por Cu(I).

No obstante, otros autores mencionan que la regioselectividad de la cicloadición 1,3-dipolar puede provenir de efectos estéricos, tal es el caso de la reacción entre la enona **78** con óxidos de nitrilo provenientes de oximas aromáticas. La isoxazolina **79** inicialmente formada es convertida en el correspondiente isoxazol **80** mediante oxidación con peróxido de níquel. Cuando se inserta un átomo voluminoso, como es el caso de la enona **81**, la regioselectividad de la reacción se invierte y una eliminación espontánea de HBr sobre la isoxazolina **82** da acceso al otro regioisómero del isoxazol **83** (**Esquema 29**).⁷⁵



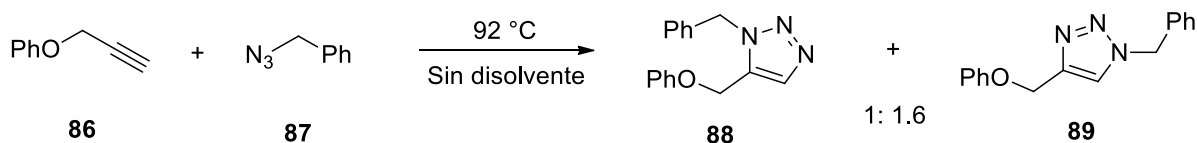
Esquema 29. Efectos estéricos en la regioselectividad de la cicloadición 1,3-dipolar.

Otras metodologías para la generación del óxido de nitrilo involucran el uso de yodobenceno diacetato (especie de yodo hipervalente) como facilitador de la cicloadición [3+2] entre oximas **73** y diversos fenoles **84** en la formación de benzo[*d*]isoxazoles **85** a través de una metodología *one-pot* (**Esquema 30**).⁷⁶ La especie de yodo hipervalente permite acceder al dipolo proveniente de las oximas y, de manera simultánea, oxida los fenoles a las respectivas hidroquinonas que actúan como dipolarófilos. Adicionalmente, resalta el uso de un medio acuoso de reacción en esta transformación, en la que los productos de interés se obtienen con rendimientos por encima del 80% con excelente regioselectividad.



Esquema 30. Preparación *one-pot* de benzo[*d*]isoxazoles promovida por yodo (III).

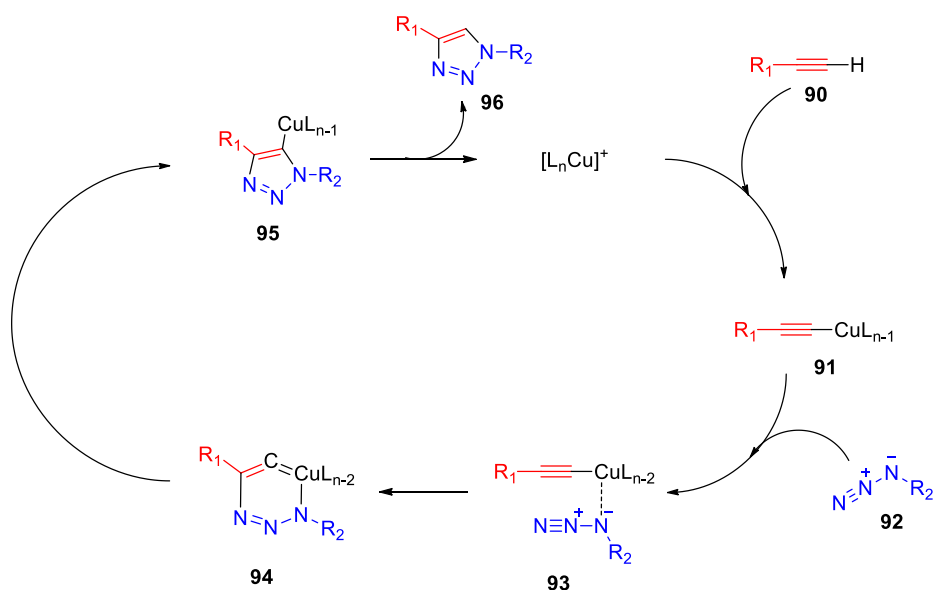
A través de la cicloadición 1,3-dipolar empleando como dipolos diversos tipos de azidas y alquinos es posible obtener otro tipo de heterociclos con elevada importancia farmacológica: los 1,2,3-triazoles. La reacción bajo condiciones netamente térmicas procede con una regioselectividad de baja a moderada tal como se muestra en el **Esquema 31**. Allí, ocurre la reacción entre el alquino **86** y la bencil azida **87** a temperatura elevada (92 °C) para generar una mezcla de regioisómeros 3,4- y 3,5-disustituídos.⁷⁷



Esquema 31. Síntesis de 1,2,3-triazoles mediante cicloadición 1,3-dipolar.

Recientemente se ha desarrollado una modificación sobre esta reacción que involucra el uso de catalizadores de cobre (I). Este cambio permite la obtención de un único regioisómero del triazol (1,4-disustituido) a través de una reacción que transcurre sin la formación de subproductos, en condiciones suaves, con rendimientos excepcionales para diversos sustratos y con procedimientos de purificación posteriores sencillos o nulos. Debido a estas ventajas, esta reacción se incluye dentro de la categoría “click-chemistry”. Los avances en el desarrollo de metodologías de este tipo han permitido la conexión covalente entre diversos bloques de construcción extendiendo su uso no sólo a la Química Orgánica y Medicinal sino a la Química de superficies y de polímeros. Esta variante recibe el nombre de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre.⁷⁸

El paso fundamental consiste en la reacción del alquino **90** con la especie de cobre (I) para permitir la formación del acetiluro de Cu (I) **91**, el cual orienta la reacción hacia la formación del regioisómero 1,4-disustituido **96** durante su reacción con la azida correspondiente **92** (**Esquema 32**). Los estudios computacionales muestran que el cobre facilita la aproximación regioselectiva de la azida sobre el acetiluro **93** para formar posteriormente un estado de transición hexacíclico **94**. Continuando con el ciclo catalítico, una contracción de anillo da acceso al complejo triazolil-cobre **95** que mediante la inserción de un protón libera el producto de interés **96**. Los estudios computacionales muestran que el agua cuando actúa como ligando permite la estabilización de cada intermediario del proceso.⁷⁴ Este tal vez, es uno de los inconvenientes más comunes de esta reacción en cuanto a la solubilidad de algunos sustratos en las mezclas de disolventes usualmente empleadas, ya que incluyen agua en bajas proporciones.



Esquema 32. Ciclo catalítico de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de azidas-alquinos catalizada por cobre.

Adicionalmente se ha encontrado que el uso directo de sales de cobre (I) en la reacción favorece la formación de productos secundarios, por esta razón se realiza la generación de esta especie catalítica mediante reducción de sales de Cu(II) ya sea empleando agentes reductores como el ascorbato de sodio o mediante desproporción redox con cobre (cero).⁷⁹ También se han utilizado diversos ligandos y aditivos de carácter ácido-base con el objetivo de mejorar los rendimientos de reacción.⁸⁰

A manera de ejemplo se muestra a continuación (**Esquema 33**) la preparación de un derivados triazólico **97** mediante la metodología descrita anteriormente, en donde se destacan las condiciones suaves de reacción, la elevada regioselectividad y la posibilidad de una metodología *one-pot* en la que la azida es preparada *in situ*.⁸¹

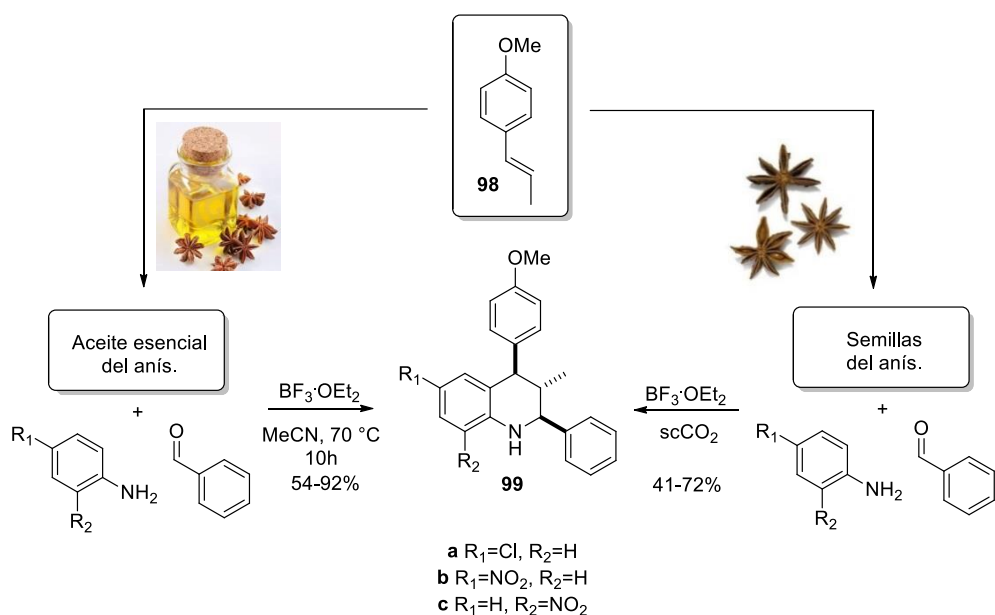


Esquema 33. Síntesis one-pot de triazoles mediante cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre.

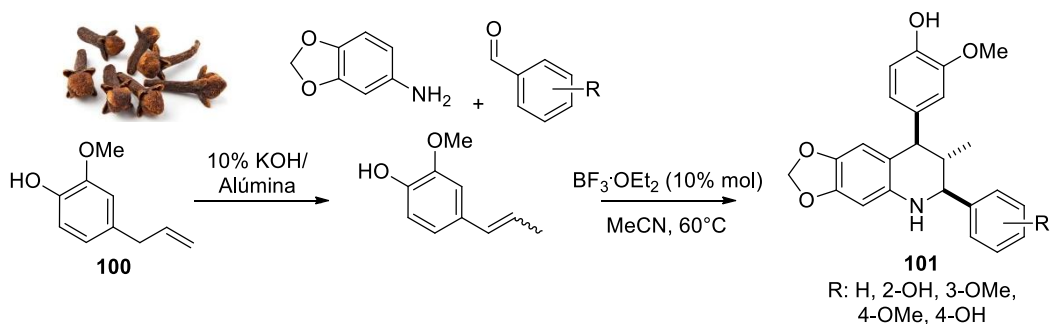
1.7. EMPLEO DE ACEITES ESENCIALES EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Los aceites esenciales son líquidos viscosos que consisten en una mezcla compleja de compuestos volátiles y semivolátiles, productos del metabolismo secundario de las plantas. Estos aceites han sido ampliamente estudiados por científicos de diferentes áreas y se ha encontrado que tienen propiedades antibacterianas, antivirales, antimicóticas e insecticidas, entre otras.⁸² Algunos aceites esenciales están constituidos por un compuesto mayoritario, el cual puede ser empleado como precursor renovable en la preparación de compuestos orgánicos.

Existen diversos reportes que involucran el uso del componente principal de algún aceite esencial para la construcción de heterociclos. En trabajos previos del laboratorio se empleó el aceite esencial del anís e incluso sus semillas en la construcción de diversas tetrahydroquinolinas **99** (**Esquema 34**) gracias a su elevado contenido de *trans*-anetol **98**. Los productos de interés se obtuvieron con elevada regio y diastereoselectividad.⁸³ De forma análoga se empleó eugenol **100**, un fenilpropenoide proveniente de los clavos secos utilizado en la síntesis de tetrahydroquinolinas **101** (**Esquema 35**).⁸⁴



Esquema 34. Síntesis de tetrahydroquinolinas empleando el aceite esencial y las semillas del anís como precursores renovables de *trans*-anetol.

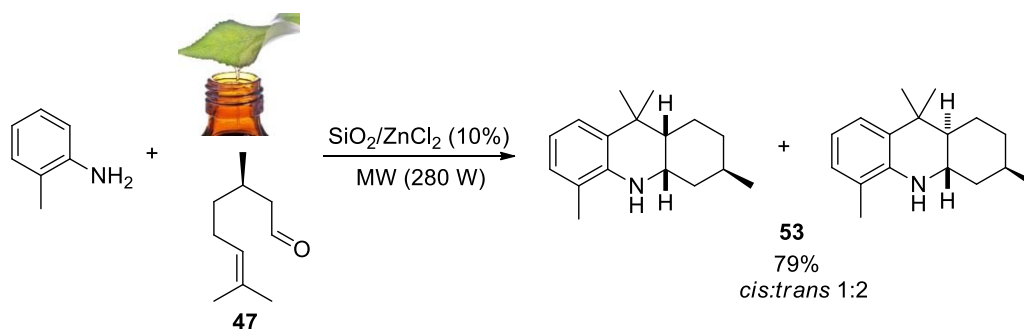


Esquema 35. Síntesis de tetrahydroquinolinas empleando el aceite esencial de clavos como precursores renovables de eugenol.

Como ya se había mencionado anteriormente, un aldehído ω -insaturado ampliamente utilizado en la preparación de octahidroacridinas es el citronelal. Diversas plantas producen este componente, sin embargo, la especie *Cymbopogon nardus* cobra importancia debido al elevado contenido de este

compuesto en su aceite esencial y a su disponibilidad en la región. Stashenko y colaboradores⁸⁵ realizaron un estudio comparativo de los componentes principales de los aceites esenciales de diversas especies de la familia *Cymbopogon* cultivadas en la ciudad de Bucaramanga, Santander en Colombia. Los resultados mostraron que para *C. nardus*, el componente mayoritario de su aceite esencial extraído mediante hidrodestilación asistida por microondas fue citronelal en una proporción del 45.7%.

Jacob y colaboradores⁸⁶ implementaron el uso del aceite esencial de *C. nardus* en la preparación de un único ejemplo de las octahidroacridinas **53** utilizando *o*-toluidina y radiación microondas sobre $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ al 10% obteniendo el producto deseado con un 79% de rendimiento (**Esquema 36**). No obstante el producto no fue purificado y su cuantificación se llevó a cabo únicamente mediante cromatografía de gases. Considerando lo mencionado anteriormente, queda demostrada la versatilidad y aplicabilidad de los aceites esenciales como fuente de bloques de construcción renovables en la reacción imino Diels-Alder en la construcción de diversos heterociclos.



Esquema 36. Síntesis de octahidroacridinas mediante irradiación microondas empleando el aceite esencial de *C. nardus* como precursores renovables de (+)-*R*-citronelal.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Considerando los antecedentes sintéticos e importancia farmacológica de las octahidroacridinas, resalta la gran variedad de dianas biológicas sobre las que pueden actuar estos compuestos. Así mismo, las tácticas de hibridación molecular permiten potenciar la actividad biológica de diversas entidades moleculares cuando se introducen fragmentos farmacofóricos como los isoxazoles o triazoles, estos dos últimos presentes en un sinnúmero de fármacos. Con respecto a estas características y teniendo en cuenta los esfuerzos a nivel mundial en la búsqueda de agentes terapéuticos para el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades, surge la necesidad de preparar, a través de metodologías de síntesis simples y económicas, nuevos compuestos capaces de disminuir el avance de estas patologías.

Para acceder al núcleo octahidroacridínico los estudios han mostrado que la diastereoselectividad de la reacción imino Diels-Alder depende principalmente de la temperatura de reacción y de los diversos grupos enlazados a los sustratos. En este sentido, resulta evidente la necesidad de enfocar esfuerzos para dar continuidad con las investigaciones y determinar otros factores que tienen influencia en la relación diastereomérica durante la formación de estos compuestos. Se evidencia también la necesidad de continuar explorando la química de estos heterociclos, pues los trabajos recientes se enfocan en la preparación del núcleo octahidroacridínico y no en el desarrollo posterior de nuevos compuestos derivados cuyas propiedades sean potenciadas mediante la inserción de otros fragmentos heterocíclicos.

Adicionalmente, las tendencias vigentes orientadas hacia una química sostenible, han hecho que los investigadores incursionen en el uso materias primas renovables, obteniendo los compuestos necesarios para la construcción de nuevas entidades moleculares a partir de aceites esenciales de plantas autóctonas de cada región, dando también aplicación a la biodiversidad vegetal.

Integrando todos estos factores, esta propuesta de investigación plantea el uso de aceites esenciales ricos en citronelal en la construcción de diversas octahidroacridinas a través de una ruta que evidencia gran versatilidad. De igual manera se busca contribuir con el estudio de la diastereoselectividad y el desarrollo de posteriores transformaciones que den como resultado nuevos compuestos derivados de los sistemas octahidroacridínicos tomando como base la reacción imino Diels-Alder catiónica.

3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Teniendo en cuenta la información mostrada anteriormente, la presente propuesta de investigación pretende responder al siguiente interrogante: ¿Será posible preparar bajo condiciones suaves diversas octahidroacridinas *N*-sustituidas empleando la reacción imino Diels-Alder catiónica intramolecular utilizando citronelal como bloque de construcción renovable y explorar posteriores transformaciones que conduzcan a nuevos derivados híbridos de este sistema heterocíclico con isoxazoles y triazoles? ¿Tendrán estos compuestos actividad farmacológica relevante?

4. OBJETIVOS

Con el fin de responder a la pregunta de investigación formulada anteriormente, se plantearon los siguientes objetivos:

4.1. OBJETIVO GENERAL

Preparar nuevos híbridos moleculares octahidroacridina-isoxazol y octahidroacridina-triazol a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica

intramolecular y una posterior cicloadición 1,3-dipolar empleando citronelal como bloque de construcción renovable, enfocando esfuerzos en el desarrollo de un protocolo de síntesis diastereoselectiva.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Obtener nuevos derivados *N*-bencil octahidroacridínicos a partir de *N*-bencilanilinas preformadas y citronelal, empleando la versión catiónica de la reacción imino Diels-Alder, evaluando simultáneamente el efecto del grupo voluminoso sobre la diastereoselectividad de la reacción.

Acceder diastereoselectivamente a una serie de *N(H)*-octahidroacridinas mediante la desbencilación catalítica de las *N*-bencil octahidroacridinas anteriormente preparadas.

Preparar nuevas *N*-propargil octahidroacridinas a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica empleando *N*-propargil anilinas preformadas como precursores, monitoreando la diastereoselectividad de la reacción, para ser empleadas posteriormente como sustancias de partida en la síntesis de los híbridos moleculares.

Emplear el aceite esencial de *Cymbopogon nardus* como fuente renovable de citronelal en la síntesis de las octahidroacridinas *N*-sustituidas previamente estudiadas.

Sintetizar nuevos híbridos moleculares octahidroacridina-isoxazol a partir de *N*-propargil octahidroacridinas y oximas aromáticas empleando la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

Sintetizar nuevos híbridos moleculares octahidroacridina-1,2,3-triazol a partir de *N*-propargil octahidroacridinas y bencil azida empleando la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre.

Caracterizar mediante las técnicas espectroscópicas y espectrométricas disponibles todos los compuestos preparados (espectroscopia IR, espectroscopia RMN mono y bidimensional, espectrometría de masas, difracción de rayos X).

Preparar una cantidad representativa de compuestos para enviar muestras a algunos laboratorios y evaluar de esta manera su potencial actividad biológica.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. MATERIALES Y REACTIVOS

Las *N*-bencil anilinas⁸⁷, *N*-propargil anilinas⁸⁸ y aldoximas⁸⁹ precursoras se prepararon de acuerdo con el procedimiento reportado en la literatura y fueron purificadas previamente a su uso. Todos los demás reactivos fueron utilizados directamente sin purificación previa. Los disolventes utilizados tanto en medios de reacción como en las purificaciones cromatográficas fueron destilados y secados previamente a su uso. La pureza de las sustancias sintetizadas y la composición de las mezclas de reacción se monitorearon mediante cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatofolios de Silufol UV254, empleando luz UV de 254 nm o empleando para su revelado vapor de yodo. Los puntos de fusión sin corregir fueron determinados en un fusiómetro Fisher-Johns.

Para las separaciones cromatográficas en columna se utilizó como soporte sólido gel de sílice de 60 Mesh y como eluyentes mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo en proporciones adecuadas. Los reactivos empleados para los ensayos de inhibición enzimática fueron suministrados por Sigma-Aldrich.

5.2. TÉCNICAS ANALÍTICAS

Espectroscopia infrarroja (IR)

Los espectros infrarrojos se obtuvieron de un equipo FT-IR Bruker Tensor 27 utilizando una celda Bruker ATR Platinum. Las señales se registran en números de onda (cm^{-1}).

Cromatografía de gases (CG)

Para el control de las reacciones y la determinación de la pureza y diastereoselectividad de los compuestos se utilizó un cromatógrafo de gases

Perkin Elmer AutoSystem XL acoplado a un detector FID empleando argón como gas de arrastre. La separación se llevó a cabo en una columna Perkin Elmer de 25 metros con 5% de metil fenil silicona, con diámetro interno de 0.32 mm y tamaño de partícula de 0.25 micras. Los parámetros del método utilizado son 7.5 psi de presión, temperatura de inyector y detector de 280 °C, rampa de calentamiento de 10 °C/min desde 150 °C hasta 250 °C y posterior isoterma.

Cromatografía de gases – espectrometría de masas (CG-EM)

La evaluación de la diastereoselectividad y la adquisición de espectros de masas se llevó a cabo en un cromatógrafo HP 5890A serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972, con ionización por impacto de electrones (70 eV).

Espectrometría de masas (ESI-IT)

La adquisición de los espectros de masas se realizó mediante inyección directa de los compuestos (solubilizados en MeOH o MeCN) a un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (ESI) y analizador de trampa iónica (IT). El equipo operó en modo Full scan positivo a 300 °C y 4500 V en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8 L/min y una presión de 30 psi.

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en un equipo Bruker Avance de 400 MHz. Se empleó cloroformo deuterado como disolvente. Los valores de desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm cuya escala se ajustó tomando como referencia la señal residual del cloroformo.

Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hz. La multiplicidad de estas señales está expresada mediante las siguientes abreviaturas: (s) singlete, (d) doblete, (t) triplete, (dd) doblete de dobletes, (ddd)

doble doblete de dobletes, (dddd) doble de doble doblete de dobletes, (td) triplete de dobletes, (sa) singlete ancho, (ta) triplete aparente y (m) multiplete.

5.3. CARACTERIZACIÓN DEL ACEITE ESENCIAL DE CITRONELA

El aceite esencial de citronela (*Cymbopogon nardus*) se extrajo mediante hidrodestilación de las hojas y tallos secos con un rendimiento del 1.1 ± 0.1 % como un líquido de color amarillo pálido. Los componentes principales de la mezcla son citronelal (29.15%), geraniol (24.35%) y citronelol (19.73%) tal como se muestra en el cromatograma (**Figura 8**).

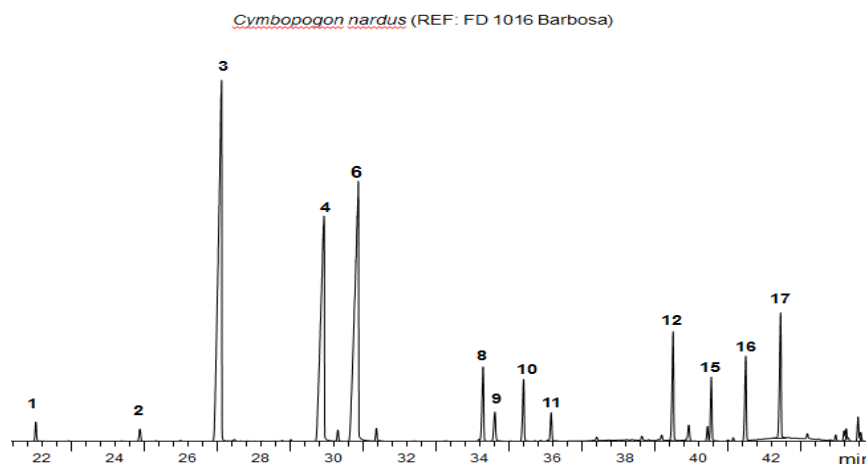


Figura 8. Perfil cromatográfico del aceite esencial de *C. nardus*.

El análisis cromatográfico se llevó a cabo empleando una columna DB-5 de 60m con split de inyección 1:30 y para la identificación de los compuestos un detector selectivo de masas (IE, 70eV). Adicionalmente, se empleó un patrón de hidrocarburos como estándar. Diecinueve (19) compuestos con concentraciones superiores al 0.1% fueron cuantificados e identificados y constituyen el 97.8% de la corriente iónica total. Los índices de retención lineal así como la concentración de los compuestos se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Compuestos identificados en el aceite esencial de citronela.

Nº Pico	Compuesto	IRL*	Cantidad relativa [%]
1	Limoneno	1031	0,61
2	Linalool	1099	0,48
3	Citronelal	1156	29,15
4	Citronelol	1230	19,73
5	Neral	1240	0,36
6	Geraniol	1256	24,35
7	Geranial	1269	0,41
8	Acetato de citronelilo	1347	2,97
9	Eugenol	1355	1,26
10	Acetato de geranilo	1376	2,38
11	β -elemeno	1396	1,03
12	Germacreno-D	1492	4,07
13	α -Muuroleno	1506	0,70
14	γ -cadineno	1523	0,49
15	δ -cadineno	1526	2,18
16	Elemol	1558	3,12
17	Germacreno-D-4-ol	1589	4,85
18	γ -eudesmol	1645	0,20
19	α -cadinol	1668	0,78

*Índices de retención lineal calculados.

5.4. SÍNTESIS DE *TRANS* *N*-BENCIL-3,9,9-TRIMETIL-1,2,3,4,4a,9a,10-OCTAHIDROACRIDINAS 3a-f

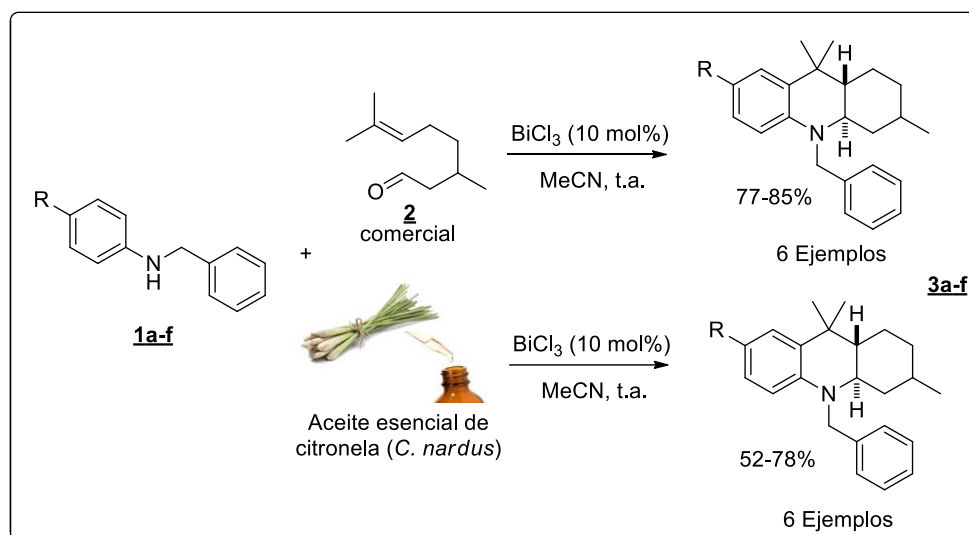
Procedimiento general a partir de reactivo comercial

A un balón de fondo redondo provisto con agitación constante se agregó 1 mmol de la correspondiente *N*-bencil anilina 1 y se disolvió en 4 mL de MeCN. Posteriormente se agregó a la mezcla 1 mmol de ($\pm$)-citronelal 2 y se mantuvo la agitación durante 10 minutos. Una vez transcurrido este tiempo, se agregó el BiCl₃ (10 mol%). La mezcla permaneció en agitación vigorosa durante 4-6 horas a

temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y se extrajo el producto empleando acetato de etilo como disolvente. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se removió a presión reducida. Su posterior purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de columna empleando éter de petróleo como disolvente. El compuesto de interés **3** se recrystalizó utilizando nuevamente éter de petróleo.

Procedimiento general a partir del aceite esencial de citronela (*C. nardus*)

A un balón de fondo redondo provisto con agitación constante se agregó 1 mmol de la correspondiente *N*-bencil anilina **1** y se disolvió en 4 mL de MeCN. Posteriormente se agregó a la mezcla una cantidad de aceite esencial que contuviera aproximadamente 1 mmol de citronelal y se mantuvo la agitación durante 10 minutos. Una vez transcurrido este tiempo, se agregó el BiCl₃ (10 mol%). La mezcla permaneció en agitación vigorosa durante 5-7 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y se extrajo el producto empleando acetato de etilo como disolvente. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se removió a presión reducida. Su posterior purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de columna empleando éter de petróleo como disolvente. El compuesto de interés **3** se recrystalizó utilizando nuevamente éter de petróleo.



Comp. <u>1</u> , <u>3</u>	A	b	c	d	e	f
R	H	Me	OMe	F	Cl	Br

Esquema 37. Síntesis de *N*-bencil octahidroacridinas **3a-f**.

5.4.1. *trans N*-Bencil-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3a**

Citronelal comercial

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-bencil anilina **1a** (0.444 g, 2.42 mmol), citronelal (0.373 g, 2.42 mmol) y BiCl₃ (0.076 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.617 g (1.94 mmol) de la correspondiente *trans N*-bencil octahidroacridina **3a** con rendimiento del 80%. Sólido blanco, p.f. 100-101 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 2957 ν_(CH), 2916 ν_(CH), 2859 ν_(CH), 1130 δ_(C-N), 729, 697 δ_(bencilo). ¹H-RMN (400 MHz), δ (ppm): 0.84 (d, 6.6 Hz, 3H_{3-Me}), 0.88-1.01 (m, 2H_{2,4}), 1.06 (s, 3H_{9-Me}), 1.12-1.24 (m, 1H₁), 1.38 (s, 3H_{9-Me}), 1.39-1.48 (m, 1H₃), 1.53 (td, 11.2, 3.1 Hz, 1H_{9a}), 1.72-1.79 (m, 1H₂), 1.95-2.03 (m, 2H_{1,4}), 3.06 (td, 10.8, 3.2 Hz, 1H_{4a}), 4.48 (d, 17.7 Hz, 1H_{CH2-bencilo}), 4.59 (d, 17.7 Hz, 1H_{CH2-bencilo}), 6.43 (d, 8.1 Hz, 1H₈), 6.66 (t, 7.3 Hz, 1H₇), 6.96 (td, 7.9, 1.4 Hz, 1H₆), 7.24-7.36 (m, 6H_{arom}). ¹³C-RMN (100 MHz), δ (ppm): 22.2_(3-Me), 25.2_(9-Me), 25.5_(9-Me), 25.5₍₄₎, 31.4₍₃₎, 34.3₍₂₎, 34.8₍₉₎,

42.9₍₁₎, 47.1_(9a), 55.5_(CH₂Ph), 59.3_(4a), 113.0₍₅₎, 116.3₍₇₎, 124.3_(4-Ph), 126.3₍₆₎, 126.3₍₈₎, 126.9_{(x2)(2-Ph)}, 128.3_{(x2)(3-Ph)}, 132.9_(8a), 140.9_(1-Ph), 145.9_(10a). **EM** (IE), m/z (%): 319.3 (M⁺; 70), 305.3 (47), 304.4 (100), 91.1 (81). Análisis elemental calculado para C₂₃H₂₉N: C, 86.47; H, 9.15; N, 4.38%. Masa molar: 319.48 g/mol.

Aceite esencial de citronela

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-bencil anilina **1a** (0.408 g, 2.23 mmol), aceite esencial (1.180 g, aprox. 2.23 mmol de citronelal) y BiCl₃ (0.070 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.554 g (1.74 mmol) de la correspondiente *trans N*-bencil octahidroacridina **3a** con rendimiento del 78%.

5.4.2. *trans N*-Bencil-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3b**

Citronelal comercial

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-bencil 4-metilanilina **1b** (0.473 g, 2.40 mmol), citronelal (0.370 g, 2.40 mmol) y BiCl₃ (0.075 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.648 g (2.04 mmol) de la correspondiente *trans N*-bencil octahidroacridina **3b** con rendimiento del 85%. Sólido blanco, p.f. 108-110 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2958 ν_(CH), 2915 ν_(CH), 2855 ν_(CH), 1145 δ_(C-N), 726, 695 δ_(bencilo). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.84 (d, 6.6 Hz, 3H_{3-Me}), 0.87-1.01 (m, 2H_{2,4}), 1.06 (s, 3H_{9-Me}), 1.11-1.24 (m, 1H₁), 1.38 (s, 3H_{9-Me}), 1.39-1.48 (m, 1H₃), 1.53 (td, 11.8, 3.0 Hz, 1H_{9a}), 1.72-1.80 (m, 1H₂), 1.94-2.03 (m, 2H_{1,4}), 2.24 (s, 3H_{7-Me}), 3.04 (td, 10.8, 3.4 Hz, 1H_{4a}), 4.45 (d, 17.9 Hz, 1H_{CH₂-bencilo}), 4.57 (d, 17.9 Hz, 1H_{CH₂-bencilo}), 6.35 (d, 8.3 Hz, 1H₅), 6.78 (dd, 8.1, 1.6 Hz, 1H₆), 6.88 (d, 1.8 Hz, 1H₈), 7.21-7.36 (m, 5H_{Arom}). **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 20.5_(7-Me), 22.2_(3-Me), 25.2_{(x2)(9-Me)}, 25.6₍₄₎, 31.4₍₃₎, 34.3₍₂₎, 34.8₍₉₎, 43.0₍₁₎, 47.3_(9a), 55.7_(CH₂Ph), 59.2_(4a), 113.1₍₅₎, 125.0_(4-Ph),

125.2₍₇₎, 126.2₍₆₎, 127.3₍₈₎, 128.3_{(x4)(2,3-Ph)}, 132.9_(8a), 141.2_(1-Ph), 143.7_(10a). **EM** (IE), m/z (%): 333.4 (M⁺; 76), 319.3 (47), 318.4 (100), 91.1 (63). Análisis elemental calculado para C₂₄H₃₁N: C, 86.43; H, 9.37; N, 4.20%. Masa molar: 333.51 g/mol.

Aceite esencial de citronela

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-bencil 4-metilanilina **1b** (0.256 g, 1.29 mmol), aceite esencial (0.682g, aprox. 1.29 mmol de citronelal) y BiCl₃ (0.042 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.224 g (0.67 mmol) de la correspondiente *trans* *N*-bencil octahidroacridina **3b** con rendimiento del 52%.

5.4.3. *trans* *N*-Bencil-7-metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3c**

Citronelal comercial

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-bencil 4-metoxianilina **1c** (0.244 g, 1.14 mmol), citronelal (0.175 g, 1.14 mmol) y BiCl₃ (0.037 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.322 g (0.92 mmol) de la correspondiente *trans* *N*-bencil octahidroacridina **3c** con rendimiento del 81%. Sólido amarillo, p.f. 81-83 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2951 ν_(CH), 2916 ν_(CH), 2860 ν_(CH), 1151 δ_(C-N), 725, 695 δ_(bencilo). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.85 (d, 6.4 Hz, 3H_{3-Me}), 0.88-1.01 (m, 2H_{2,4}), 1.05 (s, 3H_{9-Me}), 1.11-1.24 (m, 1H₁), 1.35 (s, 3H_{9-Me}), 1.38-1.48 (m, 1H₃), 1.53 (td, 11.8, 3.0 Hz, 1H_{9a}), 1.72-1.80 (m, 1H₂), 1.94-2.03 (m, 2H_{1,4}), 3.01 (td, 10.8, 3.0 Hz, 1H_{4a}), 3.73 (s, 3H_{OMe}), 4.42 (d, 17.6 Hz, 1H_{CH2-bencilo}), 4.56 (d, 17.6 Hz, 1H_{CH2-bencilo}), 6.37 (d, 8.1 Hz, 1H₅), 6.56 (d, 8.1 Hz, 1H₆), 6.88 (d, 3.0 Hz, 1H₈), 7.21-7.36 (m, 5H_{Arom}). **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 22.3_(3-Me), 25.3_(9-Me), 25.5_(9-Me), 25.7₍₄₎, 31.4₍₃₎, 34.6₍₂₎, 34.8₍₉₎, 43.1₍₁₎, 47.3_(9a), 55.8_(OMe), 56.3_(CH2Ph), 59.3_(4a), 111.38₍₆₎, 111.5₍₈₎, 113.7₍₅₎, 126.4_(4-Ph), 128.4_{(x4)(2,3-Ph)}, 134.6_(10a), 140.6_(8a), 141.4_(1-Ph), 151.0₍₇₎. **MS** (IE), m/z

(%): 349.4 (M^+ ; 91), 335.3 (31), 334.3 (100), 91.1 (59). Análisis elemental calculado para $C_{24}H_{31}NO$: C, 82.47; H, 8.94; N, 4.01; O, 4.58%. Masa molar: 349.51 g/mol.

Aceite esencial de citronela

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-bencil 4-metoxianilina **1c** (0.300 g, 1.40 mmol), aceite esencial (0.740 g, aprox. 1.40 mmol de citronelal) y $BiCl_3$ (0.045 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.252 g (0.73 mmol) de la correspondiente *trans N*-bencil octahidroacridina **3c** con rendimiento del 52%.

5.4.4. *trans N*-Bencil-7-fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3d**

Citronelal comercial

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-bencil 4-fluoroanilina **1d** (0.596 g, 2.96 mmol), citronelal (0.456 g, 2.96 mmol) y $BiCl_3$ (0.093 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.779 g (2.31 mmol) de la correspondiente *trans N*-bencil octahidroacridina **3d** con rendimiento del 78%. Sólido rosa, p.f. 120-121 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 2966 ν (CH), 2902 ν (CH), 2848 ν (CH), 1170 δ (C-N), 732, 700 δ (bencilo). 1H -RMN (400 MHz), δ (ppm): 0.84 (d, 6.6 Hz, $3H_{3-Me}$), 0.89-1.00 (m, $2H_{2,4}$), 1.06 (s, $3H_{9-Me}$), 1.11-1.23 (m, $1H_1$), 1.33 (s, $3H_{9-Me}$), 1.37-1.46 (m, $1H_3$), 1.51 (td, 11.0, 3.1 Hz, $1H_{9a}$), 1.72-1.80 (m, $1H_2$), 1.94-2.02 (m, $2H_{1,4}$), 3.04 (td, 10.7, 3.2 Hz, $1H_{4a}$), 4.42 (d, 17.6 Hz, $1H_{CH_2-bencilo}$), 4.57 (d, 17.6 Hz, $1H_{CH_2-bencilo}$), 6.32 (dd, 9.0, 5.0 Hz, $1H_5$), 6.65 (td, 8.3, 2.7 Hz, $1H_6$), 6.96 (dd, 10.5, 3.0 Hz, $1H_8$), 7.22-7.36 (m, $5H_{Arom}$). ^{13}C -RMN (100 MHz), δ (ppm): 22.2($_{3-Me}$), 25.2($_{9-Me}$), 25.2($_{9-Me}$), 25.6($_4$), 31.4($_3$), 34.6($_2$), 34.7($_9$), 42.9($_1$), 47.0($_{9a}$), 56.0($_{CH_2Ph}$), 59.3($_{4a}$), 111.1 (d, 22.5 Hz)($_8$), 112.9 (d, 21.6 Hz)($_6$), 113.6 (d, 7.2 Hz)($_5$), 126.2($_{(x2)(3-Ph)}$), 126.5($_{(4-Ph)}$), 128.4($_{(x2)(2-Ph)}$),

134.5 (d, 5.6 Hz)_(8a), 140.8_(1-Ph), 142.3_(10a), 155.2 (d, 233.4 Hz)₍₇₎. **EM** (IE), m/z (%): 337.3 (M⁺; 63), 323.3 (32), 322.3 (100), 91.1 (77). Análisis elemental calculado para C₂₃H₂₈NF: C, 81.86; H, 8.36; N, 4.38; F, 5.63%. Masa molar: 337.47 g/mol.

Aceite esencial de citronela

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-bencil 4-fluoroanilina **1d** (0.284 g, 1.41 mmol), aceite esencial (0.746 g, aprox. 1.41 mmol de citronelal) y BiCl₃ (0.045 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.252 g (0.75 mmol) de la correspondiente *trans N*-bencil octahidroacridina **3d** con rendimiento del 53%.

5.4.5. *trans N*-Bencil-7-cloro-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3e**

Citronelal comercial

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-bencil 4-cloroanilina **1e** (0.492 g, 2.26 mmol), citronelal (0.348 g, 2.26 mmol) y BiCl₃ (0.071 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.616 g (1.74 mmol) de la correspondiente *trans N*-bencil octahidroacridina **3e** con rendimiento del 77%. Sólido transparente, p.f. 77-79 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2957 ν (CH), 2911 ν (CH), 2848 ν (CH), 1123 δ (C-N), 726, 696 δ (bencilo). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.84 (d, 6.6 Hz, 3H_{3-Me}), 0.87-1.00 (m, 2H_{2,4}), 1.03 (s, 3H_{9-Me}), 1.11-1.23 (m, 1H₁), 1.35 (s, 3H_{9-Me}), 1.37-1.48 (m, 1H₃), 1.49 (td, 11.2, 3.1 Hz, 1H_{9a}), 1.72-1.80 (m, 1H₂), 1.94-2.02 (m, 2H_{1,4}), 3.04 (td, 10.8, 3.4 Hz, 1H_{4a}), 4.43 (d, 17.7 Hz, 1H_{CH2-bencilo}), 4.58 (d, 17.7 Hz, 1H_{CH2-bencilo}), 6.33 (d, 8.8 Hz, 1H₅), 6.88 (dd, 8.8, 2.6 Hz, 1H₆), 7.17 (d, 2.6 Hz, 1H₈), 7.22-7.36 (m, 5H_{Arom}). **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 22.2_(3-Me), 25.0_(9-Me), 25.2_(9-Me), 25.5₍₄₎, 31.4₍₃₎, 34.6₍₂₎, 34.7₍₉₎, 42.7₍₁₎, 47.0_(9a), 55.2_(CH2Ph), 59.2_(4a), 114.2₍₅₎, 121.0₍₇₎, 124.3₍₆₎, 126.2_(4-Ph), 126.5_{(x2)(3-Ph)}, 126.5₍₈₎, 128.4_{(x2)(2-Ph)}, 134.7_(8a), 140.3_(1-Ph), 144.3_(10a). **EM** (IE), m/z (%): 353.3

(M⁺; 59), 340.3 (29), 339.3 (100), 91.2 (50). Análisis elemental calculado para C₂₃H₂₈ClN: C, 78.05; H, 7.97; N, 3.96; Cl, 10.02%. Masa molar: 353.93 g/mol

Aceite esencial de citronela

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-bencil 4-cloroanilina **1e** (0.210 g, 0.96 mmol), aceite esencial (0.510 g, aprox. 0.96 mmol de citronelal) y BiCl₃ (0.031 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.224 g (0.63 mmol) de la correspondiente *trans N*-bencil octahidroacridina **3e** con rendimiento del 66%.

5.4.6. *trans N*-Bencil-7-bromo-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3f**

Citronelal comercial

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-bencil 4-bromoanilina **1f** (0.304 g, 1.16 mmol), citronelal (0.178 g, 1.16 mmol) y BiCl₃ (0.036 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.393 g (0.98 mmol) de la correspondiente *trans N*-bencil octahidroacridina **3f** con rendimiento del 85%. Sólido blanco, p.f. 96-97 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2966 ν (CH), 2920 ν (CH), 2848 ν (CH), 1143 δ (C-N), 732, 700 δ (bencilo). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.84 (d, 6.6 Hz, 3H_{3-Me}); 0.87-0.99 (m, 2H_{2,4}); 1.02 (s, 3H_{9-Me}); 1.11-1.22 (m, 1H₁); 1.34 (s, 3H_{9-Me}); 1.36-1.44 (m, 1H₃); 1.48 (td, 11.0, 3.2 Hz, 1H_{9a}); 1.72-1.79 (m, 1H₂); 1.94-2.02 (m, 2H_{1,4}); 3.04 (td, 10.7, 3.2 Hz, 1H_{4a}); 4.43 (d, 17.9 Hz, 1H_{CH2-bencilo}); 4.58 (d, 17.9 Hz, 1H_{CH2-bencilo}); 6.29 (d, 8.8 Hz, 1H₅); 7.01 (dd, 8.8, 2.4 Hz, 1H₆); 7.22-7.36 (m, 6H_{arom}). **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 22.2_(3-Me), 25.1_(9-Me), 25.2_(9-Me), 25.5₍₄₎, 31.4₍₃₎, 34.6₍₂₎, 34.7₍₉₎, 42.6₍₁₎, 47.0_(9a), 55.2_(CH2Ph), 59.2_(4a), 114.8₍₅₎, 122.0₍₇₎, 125.1_(8a), 126.2_(4-Ph), 126.6_{(x2)(3-Ph)}, 127.1₍₆₎, 128.5_{(x2)(2-Ph)}, 129.5₍₈₎, 135.4_(1-Ph), 144.8_(10a). **MS** (EI), m/z (%): 399.3 (M⁺, 54), 397.3

(M⁺,53), 382.2 (82), 384.2 (83), 91.1 (100). Análisis elemental calculado para C₂₃H₂₈BrN: C, 69.34; H, 7.08; N, 3.52; Br, 20.06%. Masa molar: 398.38 g/mol

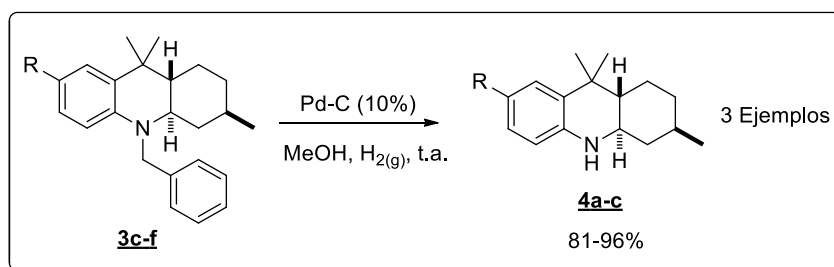
Aceite esencial de citronela

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-bencil 4-bromoanilina **1f** (0.223 g, 0.85 mmol), aceite esencial (0.449 g, aprox. 0.85 mmol de citronela) y BiCl₃ (0.030 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.186 g (0.47 mmol) de la correspondiente *trans* *N*-bencil octahidroacridina **3f** con rendimiento del 55%.

5.5. SÍNTESIS DE TRANS 3,9,9-TRIMETIL-1,2,3,4,4a,9a,10-OCTAHIDROACRIDINAS 4a-c

Procedimiento general

A un balón de fondo redondo provisto con agitación constante se agregó 1 mmol de la correspondiente *N*-bencil octahidroacridina **3** y se disolvió en 3 mL de MeOH seco. Posteriormente se agregó a la mezcla 10% en peso del catalizador Pd/C (10%) y se llenó el balón con hidrógeno mediante un globo. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente con agitación vigorosa durante 8 horas. Una vez finalizada la reacción, se filtró la mezcla sobre celita y posteriormente se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). El producto se extrajo empleando acetato de etilo como disolvente. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se removió a presión reducida. Su posterior purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de columna empleando una mezcla pertinente de éter de petróleo y acetato de etilo como disolvente.



Comp. 4	a	b	c
R	H	OMe	F

Esquema 38. Síntesis de *N*(*H*)-octahidroacridinas **4a-c**.

5.5.1. *trans* 3,9,9-Trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **4a**

A partir del compuesto **3e**

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando la *N*-bencil octahidroacridina **3e** (0.139 g, 0.39 mmol) y 0.014 g de Pd/C (10%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.092 g (0.37 mmol) de la correspondiente *trans* octahidroacridina **4a** con rendimiento del 96%. Aceite amarillo. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3395 ν (N-H), 2948 ν (CH), 2921 ν (CH), 2864 ν (CH), 1158 δ (C-N). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.98 (d, 6.6 Hz, 3H_{3-Me}), 1.00-1.15 (m, 2H_{2,4}), 1.12 (s, 3H_{9-Me}), 1.17-1.25 (m, 1H₁), 1.21 (td, 12.5, 3.0 Hz, 1H_{9a}), 1.35 (s, 3H_{9-Me}), 1.49-1.62 (m, 1H₃), 1.78-1.85 (m, 1H₂), 1.86-1.94 (m, 2H_{1,4}), 3.09 (td, 10.6, 4.2 Hz, 1H_{4a}), 3.49 (sa, NH), 6.46 (dd, 7.9, 1.1 Hz, 1H₅), 6.66 (td, 7.8, 1.3 Hz, 1H₇), 6.98 (ddd, 7.9, 7.2, 1.5 Hz, 1H₆), 7.25 (dd, 7.9, 1.5 Hz, 1H₈). **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 22.2_(3-Me), 24.6₍₄₎, 26.6_(9-Me), 27.1_(9-Me), 30.8₍₃₎, 34.8₍₉₎, 35.0₍₂₎, 43.3₍₁₎, 47.0_(9a), 50.5_(4a), 113.6₍₅₎, 116.8₍₇₎, 126.5₍₆₎, 126.5₍₈₎, 131.2_(8a), 142.9_(10a). **MS** (EI), *m/z* (%): 229.2 (M⁺, 37), 214.2 (100), 158.1 (13), 144.0 (20). Análisis elemental calculado para C₁₆H₂₃N: C, 83.79; H, 10.11; N, 6.11%. Masa molar: 229.36 g/mol.

A partir del compuesto **3f**

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando la *N*-bencil octahidroacridina **3f** (0.128 g, 0.32 mmol) y 0.013 g de Pd/C (10%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.065 g (0.28 mmol) de la correspondiente *trans* octahidroacridina **4a** con rendimiento del 89%.

5.5.2. *trans* 7-Metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **4b**

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando la *N*-bencil octahidroacridina **3c** (0.100 g, 0.28 mmol) y 0.010 g de Pd/C (10%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.061 g (0.23 mmol) de la correspondiente *trans* octahidroacridina **4b** con rendimiento del 81%.

Aceite rojo. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3371 ν (N-H), 2945 ν (CH), 2927 ν (CH), 2865 ν (CH), 1172 δ (C-N). **^1H -RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.95 (d, 6.6 Hz, 3H_{3-Me}), 0.93-1.02 (m, 1H₂), 1.01-1.15 (m, 1H₄), 1.12 (s, 3H_{9-Me}), 1.15-1.23 (m, 1H₁), 1.27-1.34 (m, 1H_{9a}), 1.32 (s, 3H_{9-Me}), 1.46-1.59 (m, 1H₃), 1.76-1.83 (m, 1H₂), 1.83-1.93 (m, 2H_{1,4}), 3.03 (td, 10.6, 4.2 Hz, 1H_{4a}), 3.28 (sa, NH), 3.75 (s, 3H_{OMe}), 6.43 (d, 8.7 Hz, 1H₅), 6.60 (dd, 8.7, 2.8 Hz, 1H₆), 6.84 (d, 2.8 Hz, 1H₈). **^{13}C -RMN** (100 MHz), δ (ppm): 22.2_(3-Me), 24.7₍₄₎, 27.0_(9-Me), 27.3_(9-Me), 30.8₍₃₎, 35.0₍₂₎, 35.1₍₉₎, 43.2₍₁₎, 47.1_(9a), 50.6_(4a), 55.8_(OMe), 112.1₍₅₎, 113.0₍₈₎, 114.6₍₆₎, 132.9_(8a), 137.1_(10a), 151.7₍₇₎. **MS** (EI), m/z (%): 259.1 (M^+ , 63), 245.2 (18), 244.2 (100), 174.1 (15). Análisis elemental calculado para C₁₇H₂₅NO: C, 78.72; H, 9.71; N, 5.40; O, 6.17%. Masa molar: 259.39 g/mol.

5.5.3. *trans* 7-Fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **4c**

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando la *N*-bencil octahidroacridina **3d** (0.120 g, 0.35 mmol) y 0.012 g de Pd/C (10%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.083 g (0.33 mmol) de la correspondiente *trans* octahidroacridina **4c** con rendimiento del 94%.

Aceite rojo. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3399 ν (N-H), 2959 ν (CH), 2923 ν (CH), 2866 ν (CH), 1171 δ

(C-N). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.96 (d, 6.8 Hz, 3H_{3-Me}), 0.93-1.08 (m, 2H_{2,4}), 1.09 (s, 3H_{9-Me}), 1.12-1.23 (m, 1H₁), 1.24-1.31 (m, 1H_{9a}), 1.30 (s, 3H_{9-Me}), 1.47-1.59 (m, 1H₃), 1.76-1.83 (m, 1H₂), 1.83-1.92 (m, 2H_{1,4}), 3.04 (td, 10.5, 4.2 Hz, 1H_{4a}), 3.32 (sa, NH), 6.37 (dd, 8.7, 5.0 Hz, 1H₅), 6.67 (ddd, 8.7, 8.1, 2.1 Hz, 1H₆), 6.93 (dd, 10.7, 2.9 Hz, 1H₈). **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 22.2_(3-Me), 24.7₍₄₎, 26.8_(9-Me), 27.1_(9-Me), 30.8₍₃₎, 34.9₍₂₎, 35.2₍₉₎, 43.2₍₁₎, 46.74_(9a), 50.5_(4a), 112.9 (d, 22.2 Hz)₍₆₎, 113.1 (d, 22.5 Hz)₍₈₎, 114.2 (d, 7.5 Hz)₍₅₎, 132.6 (d, 5.6 Hz)_(8a), 139.1_(10a), 155.6 (d, 233.1 Hz)₍₇₎. **EM** (EI), *m/z* (%): 247.2 (M⁺, 43), 232.2 (100), 176.1 (13), 162.0 (22). Análisis elemental calculado para C₁₆H₂₂NF: C, 77.69; H, 8.96; N, 5.66; F, 7.68%. Masa molar: 247.35 g/mol.

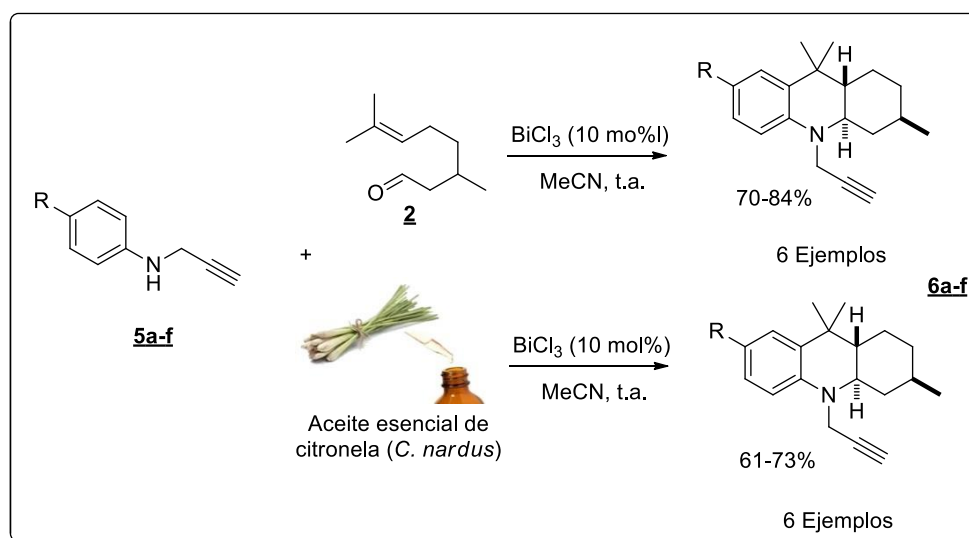
5.6. SÍNTESIS DE *TRANS N-PROPARGIL-3,9,9-TRIMETIL-1,2,3,4,4a,9a,10-OCTAHIDROACRIDINAS 6a-f*

Procedimiento general a partir de reactivo comercial

A un balón de fondo redondo provisto con agitación constante se agregó 1 mmol de la correspondiente *N*-propargil anilina **5** y se disolvió en 4 mL de MeCN. Posteriormente se agregó a la mezcla 1 mmol de (±)-citronelal **2** y se mantuvo la agitación durante 10 minutos. Una vez transcurrido este tiempo, se agregó el BiCl₃ (10 mol%). La mezcla permaneció en agitación vigorosa durante 3-4 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y se extrajo el producto empleando acetato de etilo como disolvente. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se removió a presión reducida. Su posterior purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de columna empleando éter de petróleo como disolvente. Los compuestos de interés **6** se recrystalizaron utilizando nuevamente éter de petróleo.

Procedimiento general a partir del aceite esencial de citronela (*C. nardus*)

A un balón de fondo redondo provisto con agitación constante se agregó 1 mmol de la correspondiente *N*-propargil anilina **5** y se disolvió en 4 mL de MeCN. Posteriormente se agregó a la mezcla una cantidad de aceite esencial que contuviera aproximadamente 1 mmol de citronelal y se mantuvo la agitación durante 10 minutos. Una vez transcurrido este tiempo, se agregó el BiCl₃ (10 mol%). La mezcla permaneció en agitación vigorosa durante 4-6 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y se extrajo el producto empleando acetato de etilo como disolvente. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se removió a presión reducida. Su posterior purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de columna empleando éter de petróleo como disolvente. Los compuestos de interés **6** se recrystalizaron utilizando nuevamente éter de petróleo.



Comp. 5, 6	a	b	c	d	e	f
R	H	Me	OMe	F	Cl	Br

Esquema 39. Síntesis de *N*-propargil octahidroacridinas **6a-f**.

5.6.1. *trans N*-Propargil-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6a**

Citronelal comercial

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-propargil anilina **5a** (0.582 g, 4.44 mmol), citronelal (0.684 g, 4.44 mmol) y BiCl₃ (0.140 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.826 g (3.11 mmol) de la correspondiente *trans N*-propargil octahidroacridina **6a** con rendimiento del 70%. Sólido transparente, p.f. 71-72 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3264 ν (C $\equiv$ CH), 2953 ν (CH), 2918 ν (CH), 2848 ν (CH), 1597 ν (C-N). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.91-1.05 (m, 2H_{2,4}), 1.01 (d, 6.6Hz, 3H_{3-Me}), 1.05 (s, 3H_{9-Me}), 1.13-1.25 (m, 1H₁), 1.35 (s, 3H_{9-Me}), 1.41 (td, 11.4, 3.2 Hz, 1H_{9a}), 1.49-1.62 (m, 1H₃), 1.77-1.84 (m, 1H₂), 1.95-2.01 (m, 1H₁), 2.21 (t, 2.4Hz, 1H_{1-Propargilo}) 2.32-2.38 (m, 1H₄), 3.05 (td, 10.8, 3.5 Hz, 1H_{4a}), 4.04 (dd, 18.4, 2.4 Hz, 1H_{CH2-Propargilo}), 4.16 (dd, 18.4, 2.4 Hz, 1H_{CH2-Propargilo}), 6.74 (td, 7.5, 1.1 Hz, 1H₇), 6.87 (dd, 8.2, 1.1 Hz, 1H₅), 7.14 (ddd, 8.3, 7.5, 1.1 Hz, 1H₆), 7.25 (dd, 7.5, 1.6 Hz, 1H₈). **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 22.32_(3-Me), 25.08_(9-Me), 25.11_(9-Me), 25.54₍₄₎, 31.40₍₃₎, 34.36₍₉₎, 34.70₍₂₎, 38.91_(CH2-Propargilo), 41.92₍₁₎, 47.24_(9a), 57.87_(4a), 71.11_(1-Propargilo), 81.52_(2-Propargilo), 113.38₍₅₎, 117.19₍₇₎, 124.40₍₆₎, 126.88₍₈₎, 144.29_(8a), 144.21_(10a). **EM** (IE), *m/z* (%): 267.3 (M⁺; 33), 184.2 (85), 156.2 (100), 77.2 (31). Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₅N: C, 85.34; H, 9.42; N, 5.24%. Masa molar: 267.41 g/mol.

Aceite esencial de citronela

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-propargil anilina **5a** (0.300 g, 2.28 mmol), aceite esencial (1.206 g, aprox. 2.28 mmol de citronelal) y BiCl₃ (0.071 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.383 g (1.43 mmol) de la correspondiente *trans N*-propargil octahidroacridina **6a** con rendimiento del 63%.

5.6.2. *trans N*-Propargil-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6b**

Citronelal comercial

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-propargil 4-metilanilina **5b** (0.449 g, 3.09 mmol), citronelal (0.477 g, 3.09 mmol) y BiCl₃ (0.097 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.625 g (2.22 mmol) de la correspondiente *trans N*-propargil octahidroacridina **6b** con rendimiento del 72%. Sólido amarillo, p.f. 74-75 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3286 ν (C $\equiv$ CH), 2947 ν (CH), 2929 ν (CH), 2864 ν (CH), 1504 ν (C-N). ¹H-RMN (400 MHz), δ (ppm): 0.91-1.05 (m, 2H_{2,4}), 1.01 (d, 6.7 Hz, 3H_{3-Me}), 1.07 (s, 3H_{9-Me}), 1.14-1.26 (m, 1H₁), 1.35 (s, 3H_{9-Me}), 1.41 (td, 11.4, 3.2 Hz, 1H_{9a}), 1.48-1.62 (m, 1H₃), 1.77-1.85 (m, 1H₂), 1.95-2.02 (m, 1H₁), 2.18 (t, 2.3 Hz, 1H_{1-Propargilo}), 2.29 (s, 3H_{7-Me}), 2.30-2.36 (m, 1H₄), 3.03 (td, 10.8, 3.5 Hz, 1H_{4a}), 4.04 (dd, 18.4, 2.3 Hz, 1H_{CH2-Propargilo}), 4.17 (dd, 18.4, 2.3 Hz, 1H_{CH2-Propargilo}), 6.79 (d, 8.3 Hz, 1H₅), 6.96 (ddd, 8.3, 1.7, 0.6 Hz, 1H₆), 7.08 (d, 1.6 Hz, 1H₈). ¹³C-RMN (100 MHz), δ (ppm): 20.6_(7-Me), 22.3_(3-Me), 25.3_(9-Me), 25.4_(9-Me), 25.6₍₄₎, 31.4₍₃₎, 34.3₍₉₎, 34.7₍₂₎, 38.8_(CH2-Propargilo), 41.8₍₁₎, 47.3_(9a), 57.4_(4a), 71.0_(1-Propargilo), 81.5_(2-Propargilo), 113.7₍₅₎, 125.3₍₆₎, 126.2₍₇₎, 127.3₍₈₎, 134.4_(8a), 141.8_(10a). EM (IE), m/z (%): 281.3 (M⁺; 47), 267.3 (26), 266.3 (100), 196.2 (10). Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₇N: C, 85.35; H, 9.67; N, 4.98%. Masa molar: 281.44 g/mol.

Aceite esencial de citronela

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-propargil 4-metilanilina **5b** (0.408 g, 3.11 mmol), aceite esencial (1.645 g, aprox. 3.11 mmol de citronelal) y BiCl₃ (0.098 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.637 g (2.27 mmol) de la correspondiente *trans N*-propargil octahidroacridina **6b** con rendimiento del 73%.

5.6.3. *trans* N-Propargil-7-metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 6c

Citronelal comercial

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-propargil 4-metoxianilina **5c** (0.263 g, 1.63 mmol), citronelal (0.251 g, 1.63 mmol) y BiCl₃ (0.051 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.407 g (1.37 mmol) de la correspondiente *trans* *N*-propargil octahidroacridina **6c** con rendimiento del 84%. Sólido amarillo, p.f. 74-75 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3298 ν (C $\equiv$ CH), 2947 ν (CH), 2912 ν (CH), 2860 ν (CH), 1498 ν (C-N). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.90-1.02 (m, 2H_{2,4}), 0.99 (d, 6.6Hz, 3H_{3-Me}), 1.06 (s, 3H_{9-Me}), 1.13-1.24 (m, 1H₁), 1.32 (s, 3H_{9-Me}), 1.40 (td, 11.2, 2.9 Hz, 1H_{9a}), 1.46-1.58 (m, 1H₃), 1.75-1.83 (m, 1H₂), 1.92-1.99 (m, 1H₁), 2.16 (t, 2.6 Hz, 1H_{1-Propargilo}), 2.26-2.32 (m, 1H₄), 2.99 (td, 10.7, 3.5 Hz, 1H_{4a}), 3.77 (s, 3H_{OMe}), 4.01 (dd, 18.4, 2.6 Hz, 1H_{CH₂-Propargilo}), 4.15 (dd, 18.4, 2.6 Hz, 1H_{CH₂-Propargilo}), 6.72 (dd, 8.9, 2.9 Hz, 1H₆), 6.81 (d, 8.9 Hz, 1H₅), 6.86 (d, 2.9 Hz, 1H₈), **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 22.3(3-Me), 25.4(x2)(9-Me), 25.6(4), 31.3(3), 34.6(3), 34.7(9), 39.2(CH₂-Propargilo), 41.8(1), 47.1(9a), 55.5(OMe), 57.3(4a), 71.1(1-Propargilo), 81.4(2-Propargilo), 111.3(6), 111.6(8), 114.7(5), 126.2(7), 136.2(10a), 138.4(8a). **EM** (IE), *m/z* (%): 297.3 (M⁺; 76), 283.3 (24), 282.3 (100), 258.3 (12). Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₇NO: C, 80.76; H, 9.15; N, 4.71; O, 5.38%. Masa molar: 297.43 g/mol.

Aceite esencial de citronela

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-propargil 4-metoxianilina **5c** (0.231 g, 1.29 mmol), aceite esencial (0.682 g aprox. 1.29 mmol de citronelal) y BiCl₃ (0.045 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.255 g (0.77 mmol) de la correspondiente *trans* *N*-propargil octahidroacridina **6c** con rendimiento del 60%.

5.6.4. *trans* N-Propargil-7-fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6d**

Citronelal comercial

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-propargil 4-fluoroanilina **5d** (0.502 g, 3.36 mmol), citronelal (0.518 g, 3.36 mmol) y BiCl₃ (0.106 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.803 g (2.82 mmol) de la correspondiente *trans* *N*-propargil octahidroacridina **6d** con rendimiento del 84%. Sólido transparente, p.f. 76-78 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3305 ν (C $\equiv$ CH), 2939 ν (CH), 2910 ν (CH), 2869 ν (CH), 1498 ν (C-N). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.89-1.01 (m, 2H_{2,4}), 0.99 (d, 6.5Hz, 3H_{3-Me}), 1.03 (s, 3H_{9-Me}), 1.12-1.23 (m, 1H₁), 1.30 (s, 3H_{9-Me}), 1.47 (td, 11.4, 3.0 Hz, 1H_{9a}), 1.46-1.59 (m, 1H₃), 1.75-1.83 (m, 1H₂), 1.91-1.99 (m, 1H₁), 2.18 (t, 2.6 Hz, 1H_{1-Propargilo}), 2.27-2.34 (m, 1H₄), 2.99 (td, 10.8, 3.5 Hz, 1H_{4a}), 4.00 (dd, 18.4, 2.4 Hz, 1H_{CH₂-Propargilo}), 4.13 (dd, 18.4, 2.3 Hz, 1H_{CH₂-Propargilo}), 6.74-6.84 (m, 2H_{5,6}), 6.95 (dd, 10.5, 2.9 Hz, 1H₈). **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 22.3_(3-Me), 25.1_(9-Me), 25.2_(9-Me), 25.5₍₄₎, 31.3₍₃₎, 34.6₍₂₎, 34.7₍₉₎, 39.2_(CH₂-Propargilo), 41.8₍₁₎, 47.1_(9a), 57.6_(4a), 71.2_(1-Propargilo), 81.2_(2-Propargilo), 111.4 (d, 22.7 Hz)₍₆₎, 112.9 (d, 21.9 Hz)₍₈₎, 114.4(d, 7.7 Hz)₍₅₎, 136.3_(8a), 140.5_(10a), 155.7 (d, 234.3 Hz)₍₇₎. **EM** (IE), m/z (%): 285.3 (M⁺; 39), 271.3 (25), 270.3 (100), 200.2 (12). Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₄NF: C, 79.96; H, 8.48; F, 6.66; N, 4.91%. Masa molar: 285.40 g/mol.

Aceite esencial de citronela

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-propargil 4-fluoroanilina **5d** (0.434 g, 2.91 mmol), aceite esencial (1.539 g aprox. 2.91 mmol de citronelal) y BiCl₃ (0.091 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.571 g (2.01 mmol) de la correspondiente *trans* *N*-propargil octahidroacridina **6d** con rendimiento del 69%.

5.6.5. *trans* N-Propargil-7-cloro-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6e**

Citronelal comercial

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-propargil 4-cloroanilina **5e** (0.501 g, 3.02 mmol), citronelal (0.466 g, 3.02 mmol) y BiCl₃ (0.095 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.674 g (2.23 mmol) de la correspondiente *trans* *N*-propargil octahidroacridina **6e** con rendimiento del 74%. Sólido transparente, p.f. 76-78 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3279 ν (C $\equiv$ CH), 2949 ν (CH), 2934 ν (CH), 2864 ν (CH), 1489 ν (C-N). ¹H-RMN (400 MHz), δ (ppm): 0.89-1.04 (m, 2H_{2,4}), 0.99 (d, 6.6 Hz, 3H_{3-Me}), 1.01 (s, 3H_{9-Me}), 1.10-1.22 (m, 1H₁), 1.31 (s, 3H_{9-Me}), 1.35 (td, 11.2, 3.0 Hz, 1H_{9a}), 1.45-1.59 (m, 1H₃), 1.75-1.83 (m, 1H₂), 1.91-1.99 (m, 1H₁), 2.19 (t, 2.4 Hz, 1H_{1-Propargilo}), 2.28-2.34 (m, 1H₄), 3.01 (td, 10.8, 3.5 Hz, 1H_{4a}), 3.99 (dd, 18.4, 2.4 Hz, 1H_{CH₂-Propargilo}), 4.12 (dd, 18.4, 2.3 Hz, 1H_{CH₂-Propargilo}), 6.75 (d, 8.8 Hz, 1H₅), 7.05 (dd, 8.8, 2.5 Hz, 1H₆), 7.16 (d, 2.5 Hz, 1H₈). ¹³C-RMN (100 MHz), δ (ppm): 22.2(3-Me), 24.8(9-Me), 25.0(9-Me), 25.5(4), 31.4(3), 34.6(2), 34.6(9), 38.8(CH₂-Propargilo), 41.8(1), 47.1(9a), 57.8(4a), 71.4(1-Propargilo), 81.0(2-Propargilo), 114.6(5), 122.0(7), 124.5(6), 126.5(8), 136.1(8a), 142.8(10a). EM (IE), m/z (%): 301.3 (M⁺; 37), 288.1 (39), 286.2 (100), 216.1 (14). Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₄ClN: C, 75.60; H, 8.01; Cl, 11.75; N, 4.64%. Masa molar: 301.85 g/mol.

Aceite esencial de citronela

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-propargil 4-cloroanilina **5e** (0.247 g, 1.49 mmol), aceite esencial (0.788g aprox. 1.49 mmol de citronelal) y BiCl₃ (0.046 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.276 g (0.91 mmol) de la correspondiente *trans* *N*-propargil octahidroacridina **6e** con rendimiento del 61%.

5.6.6. *trans* N-Propargil-7-bromo-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 6f

Citronelal comercial

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-propargil 4-bromoanilina **5f** (0.670 g, 3.19 mmol), citronelal (0.492 g, 3.19 mmol) y BiCl₃ (0.100 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.809 g (2.33 mmol) de la correspondiente *trans* *N*-propargil octahidroacridina **6f** con rendimiento del 73%. Sólido transparente, p.f. 97-99 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3292 ν (C $\equiv$ CH), 2947 ν (CH), 2912 ν (CH), 2862 ν (CH), 1492 ν (C-N). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.87-1.05 (m, 2H_{2,4}), 0.98 (d, 6.6 Hz, 3H_{3-Me}), 1.00 (s, 3H_{9-Me}), 1.09-1.20 (m, 1H₁), 1.29 (s, 3H_{9-Me}), 1.34 (td, 11.5, 3.0 Hz, 1H_{9a}), 1.45-1.60 (m, 1H₃), 1.75-1.83 (m, 1H₂), 1.90-1.97 (m, 1H₁), 2.20 (t, 2.4 Hz, 1H_{1-Propargilo}), 2.27-2.34 (m, 1H₄), 3.00 (td, 10.8, 3.5 Hz, 1H_{4a}), 3.98 (dd, 18.4, 2.4 Hz, 1H_{CH₂-Propargilo}), 4.10 (dd, 18.4, 2.3 Hz, 1H_{CH₂-Propargilo}), 6.70 (d, 8.7 Hz, 1H₅), 7.18 (dd, 8.7, 2.4 Hz, 1H₆), 7.28 (d, 2.4 Hz, 1H₈). **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 22.2(3-Me), 24.8(9-Me), 24.9(9-Me), 25.5(4), 31.4(3), 34.6(2), 34.6(9), 38.7(CH₂-Propargilo), 41.7(1), 47.0(9a), 57.9(4a), 71.4(1-Propargilo), 81.0(2-Propargilo), 109.3(7), 115.0(5), 127.3(6), 129.5(8), 136.6(8a), 143.2(10a). **EM** (IE), m/z (%): 347.2 (M⁺; 44), 345.2 (M⁺; 44), 332.2 (98), 330.2 (100). Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₄BrN: C, 65.90; H, 6.99; Br, 23.07; N, 4.04%. Masa molar: 346.30 g/mol.

Aceite esencial de citronela

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general empleando *N*-propargil 4-bromoanilina **5f** (0.309 g, 1.47 mmol), aceite esencial (0.777 g aprox. 1.47 mmol de citronelal) y BiCl₃ (0.046 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.380 g (0.93 mmol) de la correspondiente *trans* *N*-propargil octahidroacridina **6f** con rendimiento del 63%.

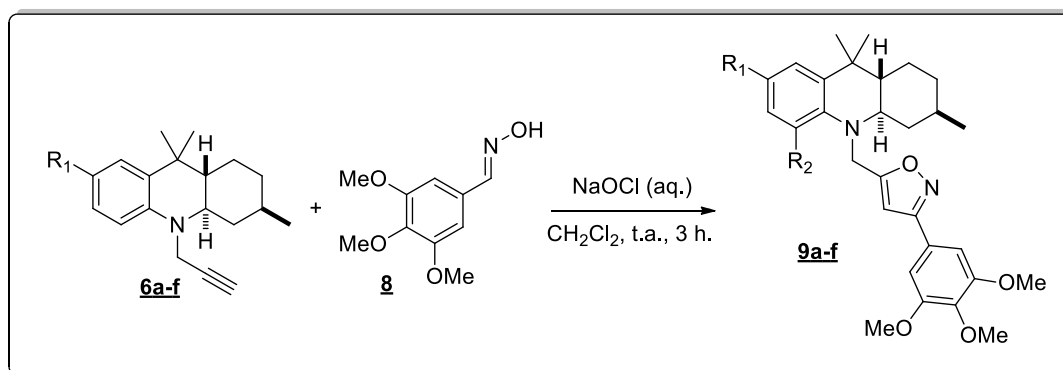
5.7. SÍNTESIS DE *TRANS* *N*-ALIL-3,9,9-TRIMETIL-1,2,3,4,4a,9a,10-OCTAHIDROACRIDINA **7**

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general para la síntesis de las *N*-bencil octahidroacridinas **3a-f**, empleando *N*-alil anilina (0.406 g, 3.05 mmol), citronelal (0.470 g, 3.05 mmol) y BiCl₃ (0.096 g, 10 mol%). Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.521 g (1.95 mmol) de la correspondiente *trans* *N*-alil octahidroacridina **7** con rendimiento del 64%. Sólido transparente, p.f. 49-50 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 2948 ν (CH), 2919 ν (CH), 2866 ν (CH), 1186 δ (C-N), 919 δ (alilo). ¹H-RMN (400 MHz), δ (ppm): 0.88-1.01 (m, 2H_{2,4}), 0.99 (d, 6.7 Hz, 3H_{3-Me}), 1.06 (s, 3H_{9-Me}), 1.14-1.26 (m, 1H₁), 1.38 (s, 3H_{9-Me}), 1.46 (td, 10.9, 3.2 Hz, 1H_{9a}), 1.48-1.56 (m, 1H₃), 1.77-1.85 (m, 1H₂), 1.97-2.04 (m, 1H₄), 2.14-2.20 (m, 1H₁) 2.99 (td, 10.8, 3.4 Hz, 1H_{4a}), 3.85-4.03 (m, 2H_{CH2-alilo}), 5.21 (dq, 10.4, 1.7 Hz, 1H_{H-cis-alilo}), 5.32 (dq, 10.4, 1.7 Hz, 1H_{H-trans-alilo}), 5.98 (ddt, 17.2, 10.3, 4.3 Hz, 1H_{H-alilo}), 6.67 (d, 7.8 Hz, 1H₅), 6.69 (d, 7.8 Hz, 1H₇), 7.08 (td, 7.8, 1.5 Hz, 1H₆), 7.25 (dd, 8.0, 1.5 Hz, 1H₈). ¹³C-NMR (100 MHz), δ (ppm): 22.3_(3-Me), 25.0_(9-Me), 25.2_(9-Me), 25.5₍₄₎, 31.4₍₃₎, 34.2₍₉₎, 34.8₍₂₎, 42.9₍₁₎, 47.1_(9a), 53.8_(CH2-alilo), 58.9_(4a), 113.0₍₅₎, 115.4_(=CH2), 116.1₍₇₎, 124.1₍₆₎, 126.8₍₈₎, 133.0_(8a), 136.7_(-CH-alilo), 145.6_(10a). EM (EI), m/z (%): 269.3 (M⁺, 34), 255.3 (25), 254.3 (100), 184.2 (12). Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₇N: C, 84.70; H, 10.10; N, 5.20%. Masa molar: 269.42 g/mol.

5.8. SÍNTESIS DE TRANS 3-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-5-((3,9,9-TRIMETIL-2,3,4,4a,9,9a,10-OCTAHIDROACRIDINIL)METIL) ISOXAZOLES 9a-f

Procedimiento general

A un balón de fondo redondo provisto con agitación constante se agregó 1 mmol de la correspondiente *N*-propargil octahidroacridina 6 y se disolvió en 3 mL de diclorometano. Posteriormente se agregó a la mezcla 1.2 mmol de la oxima correspondiente 8 y 1.0 mmol de trietilamina seguido de la adición lenta de 8mL (aproximadamente 4.5 eq.) de una solución acuosa de NaOCl comercial (aproximadamente 5.25%). La mezcla anterior se dejó en agitación vigorosa durante tres horas. Una vez finalizada la reacción, se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). El producto se extrajo empleando acetato de etilo como disolvente. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se removió a presión reducida. Su posterior purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de columna empleando una mezcla pertinente de éter de petróleo y acetato de etilo como disolvente.



Comp. <u>6</u> , <u>9</u>	a	b	c	d	e	f
R ₁	Cl	Me	OMe	F	Cl	Br
R ₂	Cl	Cl	Cl	H	H	Cl

Esquema 40. Síntesis de los híbridos moleculares octahidroacridina-isoxazol 9a-f.

5.8.1. *trans* 3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((5,7-dicloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol 9a

Compuesto preparado a partir de la metodología general empleando 0.145 g (0.54 mmol) de la *N*-propargil octahidroacridina **6a**, 0.137 g (0.65 mmol) de la oxima **8** y 0.054 g (0.54 mmol) de trietilamina. Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.110 g (0.22 mmol) del isoxazol correspondiente **9a** con rendimiento del 40%. Sólido blanco, p.f. 62-64 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 2947 ν (CH), 2924 ν (CH), 2867 ν (CH), 1581 ν (C=C), 1126 δ (C-O). ¹H-RMN (400 MHz), δ (ppm): 0.75 (s, 3H_{9-Me}), 0.84-1.03 (m, 2H_{1,2}), 0.95 (d, 6.5 Hz, 3H_{3-Me}), 1.05-1.14 (m, 1H₄), 1.20 (s, 3H_{9-Me}), 1.42-1.49 (m, 1H_{9a}), 1.45-1.57 (m, 1H₃), 1.72-1.79 (m, 1H₂), 1.85-1.93 (m, 1H₄), 2.14-2.20 (m, 1H₁), 2.96 (td, 10.8, 3.1 Hz, 1H_{4a}), 3.87 (s, 3H_{4-Ar OMe}), 3.90 (s, 6H_{3-Ar OMe}), 4.44 (d, 16.2 Hz, 1H_{CH₂-Isoxazol}), 5.09 (d, 16.2 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 6.13 (s, 1H_{CH-Isoxazol}), 6.91 (s, 2H_{2-Ar}), 7.10 (d, 2.5 Hz, 1H₆), 7.21 (d, 2.5 Hz, 1H₈). ¹³C-RMN (100 MHz), δ (ppm): 22.1_(3-Me), 22.9_(9-Me), 25.5_(9-Me), 25.7₍₄₎, 31.5₍₃₎, 34.5₍₂₎, 35.7₍₉₎, 42.0₍₁₎, 46.0_(CH₂-Isoxazol), 47.8_(9a), 59.9_(4a), 56.3_{(3-Ar OMe)(x2)}, 60.9_(4-Ar OMe), 101.6_(4-Isoxazol), 104.0_{(2-Ar)(x2)}, 123.4₍₆₎, 124.3_(1-Ar), 125.0₍₇₎, 125.4₍₅₎, 128.4₍₈₎, 139.7_(8a), 140.8_(4-Ar), 144.2_(10a), 153.6_{(3-Ar)(x2)}, 162.1_(3-Isoxazol), 170.2_(5-Isoxazol). EM (ESI-IT), m/z: 545.0 [M]⁺, 567.0 [M+Na]⁺, 1113.0 [2M+Na]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₉H₃₄Cl₂N₂O₄: C, 63.85; H, 6.28; Cl, 13.00; N, 5.14; O, 11.73%. Masa molar: 545.50 g/mol.

5.8.2. *trans* 3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((5-cloro-3,7,9,9-tetrametil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol 9b

Compuesto preparado a partir de la metodología general empleando 0.120 g (0.43 mmol) de la *N*-propargil octahidroacridina **6b**, 0.109 g (0.52 mmol) de la oxima **8** y 0.043 g (0.43 mmol) de trietilamina. Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.108 g (0.27 mmol) del isoxazol correspondiente **9b** con rendimiento del 62%. Sólido beige, p.f. 143-145 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 2946 ν (CH), 2919 ν (CH), 2867 ν (CH), 1581 ν (C=C), 1120 δ (C-O). ¹H-RMN

(400MHz), δ (ppm): 0.76 (s, 3H_{9-Me}), 0.83-0.99 (m, 2H_{1,2}), 0.93 (d, 6.5 Hz, 3H_{3-Me}), 1.04-1.16 (m, 1H₄), 1.21 (s, 3H_{9-Me}), 1.15-1.23 (m, 1H_{9a}), 1.44-1.56 (m, 1H₃), 1.70-1.78 (m, 1H₂), 1.85-1.91 (m, 1H₄), 2.09-2.15 (m, 1H₁), 2.24 (s, 3H_{7-Me}), 2.94 (td, 10.9, 3.4 Hz, 1H_{4a}), 3.87 (s, 3H_{4-Ar OMe}), 3.89 (s, 6H_{3-Ar OMe}), 4.44 (d, 16.2 Hz, 1H_{CH₂-Isoxazol}), 5.01 (d, 16.2 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 6.13 (s, 1H_{CH-Isoxazol}), 6.92 (s, 2H_{2-Ar}), 6.94 (d, 2.1 Hz, 1H₆), 7.04 (d, 2.1 Hz, 1H₈). ¹³C-RMN (100 MHz), δ (ppm): 20.5_(7-Me), 22.2_(3-Me), 23.5_(9-Me), 25.6_(9-Me), 25.8₍₄₎, 31.6₍₃₎, 34.7₍₂₎, 35.4₍₉₎, 42.3₍₁₎, 46.8_(CH₂-Isoxazol), 47.9_(9a), 60.0_(4a), 56.3_{(3-Ar OMe)(x2)}, 60.9_(4-Ar OMe), 101.5_(4-Isoxazol), 104.0_{(2-Ar)(x2)}, 123.9₍₆₎, 124.6_(1-Ar), 124.6₍₅₎, 129.2₍₇₎, 130.6₍₈₎, 139.5_(10a), 139.6_(8a), 142.9_(4-Ar), 153.6_{(3-Ar)(x2)}, 162.0_(3-Isoxazol), 171.1_(5-Isoxazol). **EM** (ESI-IT), m/z: 525.1 [M]⁺, 547.1 [M+Na]⁺, 1073.1 [2M+Na]⁺. Análisis elemental calculado para C₃₀H₃₇ClN₂O₄: C, 68.62; H, 7.10; Cl, 6.75; N, 5.34; O, 12.19%. Masa molar: 525.08 g/mol.

5.8.3. *trans* 3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((5-cloro-7-metoxi-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9c**

Compuesto preparado a partir de la metodología general empleando 0.107 g (0.36 mmol) de la *N*-propargil octahidroacridina **6c**, 0.091 g (0.43 mmol) de la oxima **8** y 0.036 g (0.36 mmol) de trietilamina. Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.104 g (0.19 mmol) del isoxazol correspondiente **9c** con rendimiento del 53%. Sólido beige, p.f. 140-142 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2950 ν (CH), 2916 ν (CH), 2841 ν (CH), 1583 ν (C=C), 1128 δ (C-O). ¹H-RMN (400 MHz), δ (ppm): 0.75 (s, 3H_{9-Me}), 0.81-1.02 (m, 2H_{1,2}), 0.91 (d, 6.5 Hz, 3H_{3-Me}), 1.04-1.15 (m, 1H₄), 1.23 (s, 3H_{9-Me}), 1.15-1.23 (m, 1H_{9a}), 1.42-1.54 (m, 1H₃), 1.69-1.77 (m, 1H₂), 1.83-1.90 (m, 1H₄), 2.04-2.10 (m, 1H₁), 2.92 (td, 10.9, 3.4 Hz, 1H_{4a}), 3.74 (s, 3H_{7-OMe}), 3.86 (s, 3H_{4-Ar OMe}), 3.89 (s, 6H_{3-Ar OMe}), 4.40 (d, 16.2 Hz, 1H_{CH₂-Isoxazol}), 4.91 (d, 16.2 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 6.14 (s, 1H_{CH-Isoxazol}), 6.74 (d, 2.9 Hz, 1H₆), 6.80 (d, 2.9 Hz, 1H₈), 6.92 (s, 2H_{2-Ar}). ¹³C-RMN (100 MHz), δ (ppm): 22.1_(3-Me), 23.3_(9-Me), 25.6_(9-Me), 25.8₍₄₎, 31.5₍₃₎, 34.5₍₂₎, 35.6₍₉₎, 42.3₍₁₎, 47.0_(CH₂-Isoxazol), 47.6_(9a), 55.5_(7-OMe), 59.9_(4a), 56.2_{(3-Ar OMe)(x2)}, 60.9_(4-Ar OMe), 101.5_(4-Isoxazol), 103.8_{(2-Ar)(x2)}, 110.4₍₆₎,

113.0₍₈₎, 124.5_(1-Ar), 125.3₍₅₎, 135.7_(8a), 139.4_(10a), 153.4_{(3-Ar)(x2)}, 153.6₍₇₎, 153.6_(4-Ar), 161.6_(3-Isloxazol), 171.1_(5-Isloxazol). **EM** (ESI-IT), m/z: 541.1 [M]⁺, 563.1 [M+Na]⁺. Análisis elemental calculado para C₃₀H₃₇ClN₂O₅: C, 66.59; H, 6.89; Cl, 6.55; N, 5.18; O, 14.78%. Masa molar: 541.08 g/mol.

5.8.4. *trans* 3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((7-fluor-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol 9d

Compuesto preparado a partir de la metodología general empleando 0.116 g (0.40 mmol) de la *N*-propargil octahidroacridina **6d**, 0.101 g (0.48 mmol) de la oxima **8** y 0.040 g (0.40 mmol) de trietilamina. Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.125 g (0.25 mmol) del isoxazol correspondiente **9d** con rendimiento del 63%. Sólido beige, p.f. 116-118 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2966 ν (CH), 2929 ν (CH), 2860 ν (CH), 1583 ν (C=C), 1126 δ (C-O). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.88-1.01 (m, 2H_{1,2}), 0.91 (d, 6.6 Hz, 3H_{3-Me}), 1.03 (s, 3H_{9-Me}), 1.12-1.23 (m, 1H₄), 1.32 (s, 3H_{9-Me}), 1.42-1.49 (m, 1H_{9a}), 1.44-1.55 (m, 1H₃), 1.75-1.82 (m, 1H₂), 1.94-2.01 (m, 1H₄), 2.05-2.13 (m, 1H₁), 3.04 (td, 10.8, 3.4 Hz, 1H_{4a}), 3.88 (s, 3H_{4-Ar OMe}), 3.91 (s, 6H_{3-Ar OMe}), 4.50 (d, 18.5 Hz, 1H_{CH2-Isloxazol}), 4.62 (d, 18.5 Hz, 1H_{CH2-Ph}), 6.39 (s, 1H_{CH-Isloxazol}), 6.51 (dd, 9.0, 4.8 Hz, 1H₅), 6.75 (ddd, 9.0, 7.8, 3.0 Hz, 1H₆), 6.97 (dd, 10.4, 3.0 Hz, 1H₈), 7.01 (s, 2H_{2-Ar}). **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 22.2_(3-Me), 25.2_(9-Me), 25.2_(9-Me), 25.5₍₄₎, 31.3₍₃₎, 34.6₍₂₎, 34.7₍₉₎, 42.7₍₁₎, 47.1_(9a), 48.6_(CH2-Isloxazol), 56.3_{(3-Ar OMe)(x2)}, 59.2_(4a), 61.0_(4-Ar OMe), 100.5_(4-Isloxazol), 104.1_{(2-Ar)(x2)}, 111.6 (d, 22.7 Hz)₍₆₎, 113.2 (d, 22.0 Hz)₍₈₎, 113.9 (d, 7.4 Hz)₍₅₎, 124.4_(1-Ar), 135.7_(8a), 139.7_(4-Ar), 141.0_(10a), 153.6_{(3-Ar)(x2)}, 155.8 (d, 235.3 Hz)₍₇₎, 162.3_(3-Isloxazol), 172.9_(5-Isloxazol). **EM** (ESI-IT), m/z: 494.2 [M]⁺, 517.2 [M+Na]⁺, 1011.2 [2M+Na]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₉H₃₅FN₂O₄: C, 70.42; H, 7.13; F, 3.84; N, 5.66; O, 12.94%. Masa molar: 494.60 g/mol.

5.8.5. *trans* 3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((7-cloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol 9e

Compuesto preparado a partir de la metodología general empleando 0.116 g (0.40 mmol) de la *N*-propargil octahidroacridina **6e**, 0.101 g (0.48 mmol) de la oxima **8** y 0.040 g (0.40 mmol) de trietilamina. Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.125 g (0.25 mmol) del isoxazol correspondiente **9e** con rendimiento del 64%. Sólido beige, p.f. 141-143°C. IR (ATR, cm⁻¹): 2964 ν (CH), 2929 ν (CH), 2862 ν (CH), 1585 ν (C=C), 1126 δ (C-O). ¹H-RMN (400 MHz), δ (ppm): 0.88-1.03 (m, 2H_{1,2}), 0.91 (d, 6.6 Hz, 3H_{3-Me}), 1.02 (s, 3H_{9-Me}), 1.11-1.23 (m, 1H₄), 1.33 (s, 3H_{9-Me}), 1.42-1.49 (m, 1H_{9a}), 1.42-1.55 (m, 1H₃), 1.75-1.83 (m, 1H₂), 1.95-2.01 (m, 1H₄), 2.06-2.13 (m, 1H₁), 3.07 (td, 10.8, 3.4 Hz, 1H_{4a}), 3.88 (s, 3H_{4-Ar OMe}), 3.91 (s, 6H_{3-Ar OMe}), 4.51 (d, 18.3 Hz, 1H_{CH₂-Isoxazol}), 4.63 (d, 18.3 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 6.38 (s, 1H_{CH-Isoxazol}), 6.50 (d, 8.7 Hz, 1H₅), 6.98 (dd, 8.7, 2.5 Hz, 1H₆), 7.01 (s, 2H_{2-Ar}), 7.20 (d, 2.5 Hz, 1H₈). ¹³C-RMN (100 MHz), δ (ppm): 22.1_(3-Me), 25.0_(9-Me), 25.0_(9-Me), 25.4₍₄₎, 31.3₍₃₎, 34.5₍₂₎, 34.6₍₉₎, 42.5₍₁₎, 47.0_(9a), 47.7_(CH₂-Isoxazol), 56.3_{(3-Ar OMe)(x2)}, 59.0_(4a), 60.9_(4-Ar OMe), 100.5_(4-Isoxazol), 104.0_{(2-Ar)(x2)}, 114.1₍₅₎, 122.3₍₇₎, 124.3_(1-Ar), 124.8₍₆₎, 126.7₍₈₎, 135.6_(8a), 139.6_(4-Ar), 143.2_(10a), 153.6_{(3-Ar)(x2)}, 162.2_(3-Isoxazol), 172.4_(5-Isoxazol). EM (ESI-IT), m/z: 511.2 [M]⁺, 534.1 [M+Na]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₉H₃₅ClN₂O₄: C, 68.16; H, 6.90; Cl, 6.94; N, 5.48; O, 12.52%. Masa molar: 511.05 g/mol.

5.8.6. *trans* 3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((7-bromo-5-cloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol 9f

Compuesto preparado a partir de la metodología general empleando 0.064 g (0.18 mmol) de la *N*-propargil octahidroacridina **6f**, 0.045 g (0.21 mmol) de la oxima **8** y 0.018 g (0.18 mmol) de trietilamina. Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.056 g (0.09 mmol) del isoxazol correspondiente **9f** con rendimiento del 52%. Sólido beige, p.f. 119-121 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 2946 ν (CH), 2930 ν (CH), 2867 ν (CH), 1583 ν (C=C), 1129 δ (C-O). ¹H-RMN

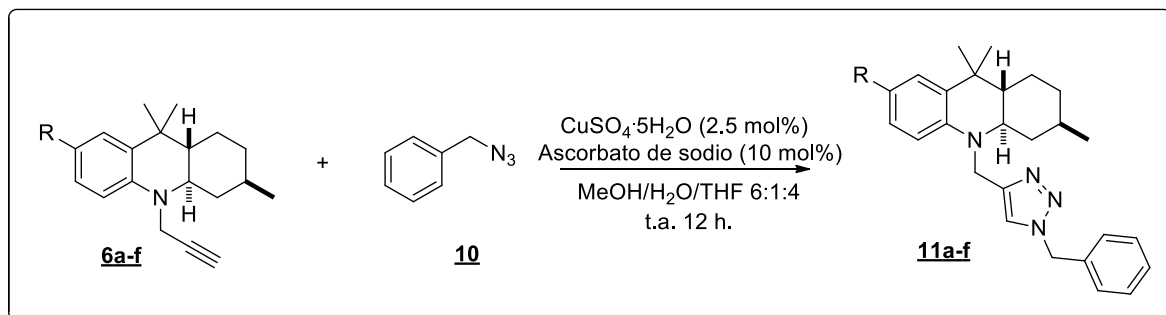
(400 MHz), δ (ppm): 0.74 (s, 3H_{9-Me}), 0.84-1.02 (m, 2H_{1,2}), 0.95 (d, 6.5 Hz, 3H_{3-Me}), 1.04-1.15 (m, 1H₄), 1.16-1.25 (m, 1H_{9a}), 1.20 (s, 3H_{9-Me}), 1.45-1.58 (m, 1H₃), 1.72-1.80 (m, 1H₂), 1.85-1.92 (m, 1H₄), 2.15-2.21 (m, 1H₁), 2.96 (td, 10.8, 3.6 Hz, 1H_{4a}), 3.87 (s, 3H_{4-Ar OMe}), 3.90 (s, 6H_{3-Ar OMe}), 4.44 (d, 16.3 Hz, 1H_{CH₂-Isoxazol}), 5.09 (d, 16.3 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 6.12 (s, 1H_{CH-Isoxazol}), 6.91 (s, 2H_{2-Ar}), 7.22 (d, 2.6 Hz, 1H₆), 7.35 (d, 2.6 Hz, 1H₈). ¹³C-RMN (100 MHz), δ (ppm): 22.1_(3-Me), 22.9_(9-Me), 25.5_(9-Me), 25.7₍₄₎, 31.5₍₃₎, 34.5₍₂₎, 35.7₍₉₎, 41.9₍₁₎, 45.9_(CH₂-Isoxazol), 47.8_(9a), 56.3_{(3-Ar OMe)(x2)}, 59.9_(4a), 60.9_(4-Ar OMe), 101.6_(4-Isoxazol), 104.0_{(2-Ar)(x2)}, 112.5₍₅₎, 124.3_(1-Ar), 125.3₍₇₎, 126.2₍₆₎, 131.2₍₈₎, 141.2_(8a), 139.7_(4-Ar), 144.6_(10a), 153.6_{(3-Ar)(x2)}, 162.1_(3-Isoxazol), 170.2_(5-Isoxazol). **EM** (ESI-IT), m/z: 590.9 [M]⁺, 612.9 [M+Na]⁺, 1203.9 [2M+Na]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₉H₃₄BrClN₂O₄: C, 59.04; H, 5.81; Br, 13.54; Cl, 6.01; N, 4.75; O, 10.85%. Masa molar: 589.95 g/mol.

5.9. SÍNTESIS DE *TRANS* 10-((1-BENCIL-1*H*-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METIL)-3,9,9-TRIMETIL-1,2,3,4,4a,9,9a,10-OCTAHIDROACRIDINAS 11a-f

Procedimiento general

A un balón de fondo redondo provisto con agitación constante se agregó 1 mmol de la correspondiente *N*-propargil octahidroacridina 6 y se disolvió en 3 mL de MeOH seco. Posteriormente se agregó a la mezcla 1.5 mmol de bencil azida 10, 0.025 mmol de CuSO₄·5H₂O sólido y 0.1 mmol de ascorbato de sodio sólido. La mezcla anterior se dejó en agitación hasta disolución completa. Posteriormente se añadió 0.5 mL de agua observándose turbidez y luego se agregó 2.0 mL de THF para disolver la mezcla por completo nuevamente. La reacción se dejó en agitación vigorosa durante toda la noche (12 h). Una vez finalizada la reacción, se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). El producto se extrajo empleando acetato de etilo como disolvente. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se removió a presión reducida. Su posterior purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de

columna empleando una mezcla pertinente de éter de petróleo y acetato de etilo como disolvente.



Comp. 6, 11	a	b	c	d	e	f
R	H	Me	OMe	F	Cl	Br

Esquema 41. Síntesis de los híbridos moleculares octahidroacridina-1,2,3-triazol **11a-f**.

5.9.1. *trans* 10-((1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9,9a, 10-octahidroacridina **11a**

Compuesto preparado a partir de la metodología general empleando 0.108 g (0.40 mmol) de la *N*-propargil octahidroacridina **6a**, 0.080 g (0.60 mmol) de bencil azida **10**, 2 mg (0.01 mmol) de CuSO₄·5H₂O y 8 mg (0.04 mmol) de ascorbato de sodio. Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.138 g (0.34 mmol) del 1,2,3-triazol correspondiente **11a** con rendimiento del 85%. Sólido beige, p.f. 94-96 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2955 ν (CH), 2912 ν (CH), 2849 ν (CH), 1598 ν (C=C), 1496 ν (N=N), 742-703 δ (Arom. monosust.). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.72 (q, 11.6 Hz, 1H₁), 0.82-0.93 (m, 1H₂), 0.86 (d, 6.6 Hz, 3H_{3-Me}), 0.91 (s, 3H_{9-Me}), 1.07-1.19 (m, 1H₄), 1.31 (s, 3H_{9-Me}), 1.37 (td, 11.4, 3.1 Hz, 1H_{9a}), 1.41-1.52 (m, 1H₃), 1.71-1.79 (m, 1H₂), 1.90-1.97 (m, 1H₄), 2.08-2.15 (m, 1H₁), 3.02 (td, 10.8, 3.4 Hz, 1H_{4a}), 4.60 (d, 17.4 Hz, 1H_{CH2-Ph}), 4.67 (d, 17.4 Hz, 1H_{CH2-Ph}), 5.45 (d, 15.0 Hz, 1H_{CH2-Triazol}), 5.51 (d, 15.0 Hz, 1H_{CH2-Triazol}), 6.58 (d, 8.2 Hz, 1H₅), 6.65 (t, 7.8

Hz, 1H₇), 6.99 (td, 7.8, 1.6 Hz, 1H₆), 7.14-7.17 (m, 2H_{2-Ph}), 7.24 (s, 1H_{CH-Triazol}), 7.29-7.36 (m, 3H_{3,4-Ph}). **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 22.2_(3-Me), 25.1_(9-Me), 25.2_(9-Me), 25.5₍₄₎, 31.3₍₃₎, 34.3₍₉₎, 34.8₍₂₎, 43.1₍₁₎, 47.3_(9a), 47.3_(CH₂-Ph), 54.0_(CH₂-Triazol), 58.7_(4a), 113.2₍₅₎, 116.9₍₇₎, 122.2_(4-Triazol), 124.5₍₈₎, 127.0₍₆₎, 127.6_{(2-Ph)(x2)}, 128.5_(4-Ph), 129.0_{(3-Ph)(x2)}, 133.8_(8a), 135.0_(1-Ph), 145.1_(10a), 148.7_(5-Triazol). **EM** (ESI-IT), m/z: 401.2 [M+H]⁺, 423.2 [M+Na]⁺, 823.3 [2M+Na]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₆H₃₂N₄: C, 77.96; H, 8.05; N, 13.99%. Masa molar: 400.56 g/mol.

5.9.2. *trans* 10-((1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina 11b

Compuesto preparado a partir de la metodología general empleando 0.099 g (0.35 mmol) de la *N*-propargil octahidroacridina **6b**, 0.070 g (0.52 mmol) de bencil azida **10**, 2 mg (0.01 mmol) de CuSO₄·5H₂O y 6 mg (0.035 mmol) de ascorbato de sodio. Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.122 g (0.29 mmol) del 1,2,3-triazol correspondiente **11b** con rendimiento del 84%. Sólido beige, p.f. 85-87 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2933 ν (CH), 2850 ν (CH), 1503 ν (C=C), 1453 ν (N=N), 733-703 δ (Arom. monosust.). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.72 (q, 11.7 Hz, 1H₁), 0.82-0.96 (m, 1H₂), 0.86 (d, 6.6 Hz, 3H_{3-Me}), 0.90 (s, 3H_{9-Me}), 1.07-1.19 (m, 1H₄), 1.30 (s, 3H_{9-Me}), 1.35 (td, 11.2, 3.1 Hz, 1H_{9a}), 1.41-1.52 (m, 1H₃), 1.71-1.80 (m, 1H₂), 1.89-1.97 (m, 1H₄), 2.07-2.14 (m, 1H₁), 2.23 (s, 3H_{7-Me}), 2.98 (td, 10.7, 3.4 Hz, 1H_{4a}), 4.57 (d, 17.3 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 4.64 (d, 17.3 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 5.45 (d, 15.0 Hz, 1H_{CH₂-Triazol}), 5.50 (d, 15.0 Hz, 1H_{CH₂-Triazol}), 6.49 (d, 8.2 Hz, 1H₅), 6.81 (dd, 8.2, 1.6 Hz, 1H₆), 7.01 (d, 1.6 Hz, 1H₈), 7.13-7.18 (m, 2H_{2-Ph}), 7.23 (s, 1H_{CH-Triazol}), 7.30-7.35 (m, 3H_{3,4-Ph}). **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 20.5_(7-Me), 22.2_(3-Me), 25.1_(9-Me), 25.2_(9-Me), 25.4₍₄₎, 31.1₍₃₎, 34.2₍₉₎, 34.7₍₂₎, 43.0₍₁₎, 47.3_(9a), 47.5_(CH₂-Ph), 53.9_(CH₂-Triazol), 58.5_(4a), 113.3₍₅₎, 122.2_(4-Triazol), 125.2₍₈₎, 125.7₍₇₎, 127.3₍₆₎, 127.5_{(2-Ph)(x2)}, 128.5_(4-Ph), 128.9_{(3-Ph)(x2)}, 133.7_(8a), 134.9_(1-Ph), 142.7_(10a), 148.8_(5-Triazol). **EM** (ESI-IT), m/z: 415.2 [M+H]⁺, 437.1 [M+Na]⁺, 851.3 [2M+Na]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₄N₄: C, 78.22; H, 8.27; N, 13.51%. Masa molar: 414.59 g/mol.

5.9.3. *trans* 10-((1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,9,9-trimetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina 11c

Compuesto preparado a partir de la metodología general empleando 0.091 g (0.30 mmol) de la *N*-propargil octahidroacridina **6c**, 0.061 g (0.45 mmol) de bencil azida **10**, 2 mg (0.01 mmol) de CuSO₄·5H₂O y 6 mg (0.030 mmol) de ascorbato de sodio. Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.098 g (0.23 mmol) del 1,2,3-triazol correspondiente **11c** con rendimiento del 75%. Aceite rojo. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2946 ν (CH), 2912 ν (CH), 2865 ν (CH), 1499 ν (C=C), 1454 ν (N=N), 730-707 δ (Arom. monosust.). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.72-0.84 (m, 1H₁), 0.84-0.94 (m, 1H₂), 0.84 (s, 3H_{9-Me}), 0.86 (d, 6.5 Hz, 3H_{3-Me}), 1.05-1.16 (m, 1H₄), 1.26 (s, 3H_{9-Me}), 1.35 (td, 11.2, 3.0 Hz, 1H_{9a}), 1.40-1.52 (m, 1H₃), 1.69-1.78 (m, 1H₂), 1.87-1.94 (m, 1H₄), 2.09-2.16 (m, 1H₁), 2.96 (ta, 10.6 Hz, 1H_{4a}), 3.72 (s, 3H_{7-OMe}), 4.55 (d, 17.0 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 4.62 (d, 17.0 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 5.44 (d, 15.1 Hz, 1H_{CH₂-Triazol}), 5.47 (d, 15.1 Hz, 1H_{CH₂-Triazol}), 6.57-6.62 (m, 1H_{5,6}), 6.79 (d, 1.6 Hz, 1H₈), 7.12-7.15 (m, 2H_{2-Ph}), 7.16 (s, 1H_{CH-Triazol}), 7.28-7.34 (m, 3H_{3,4-Ph}). **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 22.2_(3-Me), 25.1_(9-Me), 25.3_(9-Me), 25.6₍₄₎, 31.2₍₃₎, 34.5₍₉₎, 34.7₍₂₎, 42.9₍₁₎, 47.2_(9a), 47.9_(CH₂-Ph), 54.0_(CH₂-Triazol), 55.7_(7-OMe), 58.4_(4a), 111.5₍₆₎, 111.6₍₅₎, 122.3_(4-Triazol), 125.1₍₈₎, 127.6_{(2-Ph)(x2)}, 128.5_(4-Ph), 129.0_{(3-Ph)(x2)}, 133.4_(8a), 134.9_(1-Ph), 140.3_(10a), 148.0_(5-Triazol), 151.6₍₇₎. **EM** (ESI-IT), *m/z*: 431.2 [M+H]⁺, 453.2 [M+Na]⁺, 883.2 [2M+Na]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₄N₄O: C, 75.31; H, 7.96; N, 13.01; O, 3.72%. Masa molar: 430.59 g/mol.

5.9.4. *trans* 10-((1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-fluor-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina 11d

Compuesto preparado a partir de la metodología general empleando 0.139 g (0.48 mmol) de la *N*-propargil octahidroacridina **6d**, 0.097 g (0.72 mmol) de bencil azida **10**, 3 mg (0.012 mmol) de CuSO₄·5H₂O y 9 mg (0.048 mmol) de ascorbato de sodio. Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.195g (0.46 mmol) del 1,2,3-triazol correspondiente **11d** con rendimiento del 96%. Sólido beige, p.f. 92-94 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2964 ν (CH), 2923

ν (CH), 2853 ν (CH), 1498 ν (C=C), 1457 ν (N=N), 745-704 δ (Arom. monosust.). **$^1\text{H-RMN}$** (400 MHz), δ (ppm): 0.73-0.84 (m, 1H₁), 0.84-0.96 (m, 1H₂), 0.80 (s, 3H_{9-Me}), 0.88 (d, 6.5 Hz, 3H_{3-Me}), 1.05-1.17 (m, 1H₄), 1.23 (s, 3H_{9-Me}), 1.30-1.41 (m, 1H_{9a}), 1.41-1.54 (m, 1H₃), 1.70-1.78 (m, 1H₂), 1.87-1.95 (m, 1H₄), 2.11-2.22 (m, 1H₁), 3.05 (sa, 1H_{4a}), 4.57 (d, 17.0 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 4.65 (d, 17.0 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 5.46 (s, 2H_{CH₂-Triazol}), 6.62-6.75 (m, 1H_{5,6}), 6.85-6.91 (m, 1H₈), 7.11-7.17 (m, 2H_{2-Ph}), 7.14 (s, 1H_{CH-Triazol}), 7.30-7.35 (m, 3H_{3,4-Ph}). **$^{13}\text{C-RMN}$** (100 MHz), δ (ppm): 22.1_(3-Me), 24.8_(9-Me), 25.3_(9-Me), 25.5₍₄₎, 31.3₍₃₎, 34.5₍₂₎, 34.7₍₉₎, 42.4₍₁₎, 46.8_(9a), 48.0_(CH₂-Ph), 54.0_(CH₂-Triazol), 58.6_(4a), 111.5 (d, 22.0 Hz)₍₈₎, 113.2 (d, 22.6 Hz)₍₆₎, 115.3₍₅₎, 122.5_(4-Triazol), 127.7_{(2-Ph)(x2)}, 128.6_(4-Ph), 129.0_{(3-Ph)(x2)}, 134.7_(1-Ph), 136.1_(8a), 142.6_(10a), 147.2_(5-Triazol), 156.1 (d, 247.9 Hz)₍₇₎. **EM** (ESI-IT), m/z : 419.2 [M+H]⁺, 441.1 [M+Na]⁺, 859.3 [2M+Na]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₆H₃₁FN₄: C, 74.61; H, 7.47; F, 4.54; N, 13.39%. Masa molar: 418.55 g/mol.

5.9.5. *trans* 10-((1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-cloro-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina 11e

Compuesto preparado a partir de la metodología general empleando 0.111 g (0.37 mmol) de la *N*-propargil octahidroacridina **6e**, 0.074 g (0.55 mmol) de bencil azida **10**, 2 mg (0.012 mmol) de CuSO₄·5H₂O y 7 mg (0.037 mmol) de ascorbato de sodio. Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.119 g (0.28 mmol) del 1,2,3-triazol correspondiente **11e** con rendimiento del 75%. Aceite amarillo. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2948 ν (CH), 2923 ν (CH), 2866 ν (CH), 1490 ν (C=C), 1454 ν (N=N), 728-706 δ (Arom. monosust.). **$^1\text{H-RMN}$** (400 MHz), δ (ppm): 0.77-0.84 (m, 1H₁), 0.84-0.95 (m, 1H₂), 0.81 (s, 3H_{9-Me}), 0.88 (d, 6.6 Hz, 3H_{3-Me}), 1.05-1.17 (m, 1H₄), 1.24 (s, 3H_{9-Me}), 1.29-1.39 (m, 1H_{9a}), 1.41-1.53 (m, 1H₃), 1.71-1.79 (m, 1H₂), 1.87-1.94 (m, 1H₄), 2.12-2.21 (m, 1H₁), 2.96 (ta, 10.8 Hz, 1H_{4a}), 4.58 (d, 16.9 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 4.66 (d, 16.9 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 5.46 (s, 2H_{CH₂-Triazol}), 6.57-6.71 (m, 1H₅), 6.94 (dd, 8.7, 2.5 Hz, 1H₆), 7.11-7.15 (m, 1H₈), 7.11-7.15 (m, 2H_{2-Ph}), 7.16 (s, 1H_{CH-Triazol}), 7.30-7.36 (m, 3H_{3,4-Ph}). **$^{13}\text{C-RMN}$** (100 MHz), δ (ppm): 22.1_(3-Me), 24.8_(9-Me), 25.1_(9-Me), 25.5₍₄₎, 31.3₍₃₎, 34.5₍₂₎, 34.6₍₉₎, 42.3₍₁₎, 46.8_(9a),

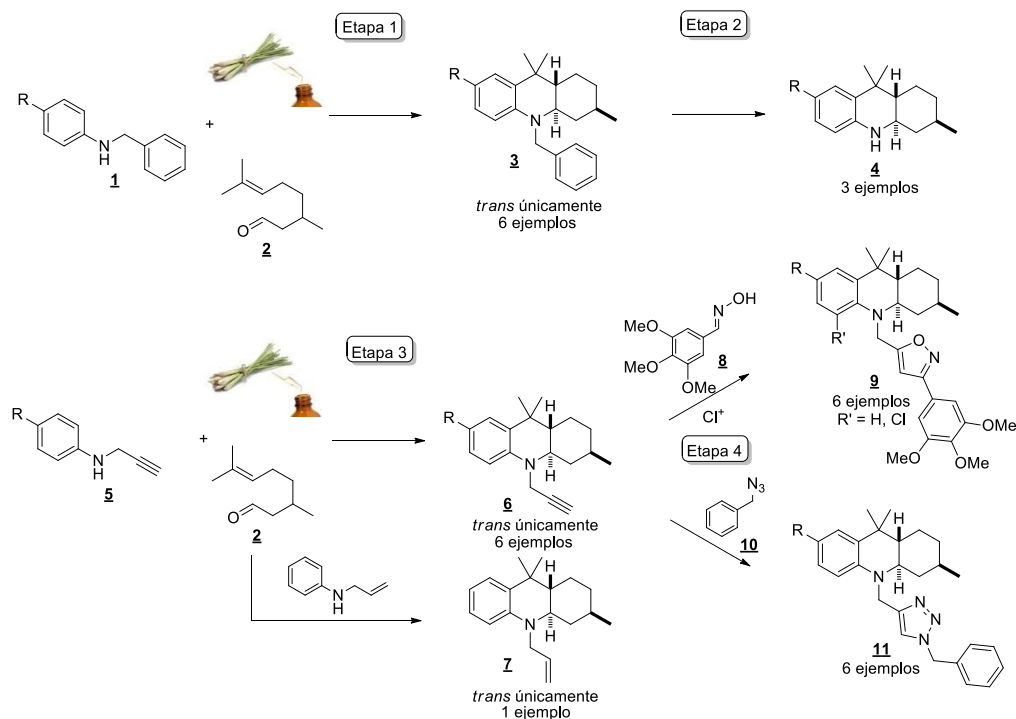
47.3_(CH₂-Ph), 54.1_(CH₂-Triazol), 58.6_(4a), 115.7₍₅₎, 120.5₍₇₎, 122.4_(4-Triazol), 124.8₍₆₎, 126.7₍₈₎, 127.7_{(2-Ph)(x2)}, 128.7_(4-Ph), 129.0_{(3-Ph)(x2)}, 134.7_(1-Ph), 136.7_(8a), 143.3_(10a), 146.9_(5-Triazol). **EM** (ESI-IT), m/z: 435.1 [M]⁺, 457.1 [M+Na]⁺, 893.2 [2M+Na]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₆H₃₁ClN₄: C, 71.79; H, 7.18; Cl, 8.15; N, 12.88%. Masa molar: 435.00 g/mol.

5.9.6. *trans* 10-((1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-bromo-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina 11f

Compuesto preparado a partir de la metodología general empleando 0.142 g (0.41 mmol) de la *N*-propargil octahidroacridina **6f**, 0.082 g (0.61 mmol) de bencil azida **10**, 2 mg (0.010 mmol) de CuSO₄·5H₂O y 8 mg (0.041 mmol) de ascorbato de sodio. Posterior a su purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.146 g (0.30 mmol) del 1,2,3-triazol correspondiente **11f** con rendimiento del 74%. Aceite transparente. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2948 ν_(CH), 2922 ν_(CH), 2866 ν_(CH), 1490 ν_(C=C), 1454 ν_(N=N), 727-697 δ_(Arom. monosust.). **¹H-RMN** (400 MHz), δ (ppm): 0.83-1.00 (m, 2H_{1,2}), 0.79 (s, 3H_{9-Me}), 0.88 (d, 6.6 Hz, 3H_{3-Me}), 1.05-1.17 (m, 1H₄), 1.23 (s, 3H_{9-Me}), 1.35 (td, 11.2, 3.0 Hz, 1H_{9a}), 1.42-1.52 (m, 1H₃), 1.71-1.79 (m, 1H₂), 1.87-1.94 (m, 1H₄), 2.13-2.23 (m, 1H₁), 2.96 (ta, 10.7 Hz, 1H_{4a}), 4.59 (d, 16.7 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 4.67 (d, 16.7 Hz, 1H_{CH₂-Ph}), 5.46 (s, 2H_{CH₂-Triazol}), 6.62-6.71 (m, 1H₅), 7.07-7.14 (m, 1H₆), 7.25 (d, 2.3 Hz, 1H₈), 7.07-7.14 (m, 2H_{2-Ph}), 7.14 (s, 1H_{CH-Triazol}), 7.31-7.36 (m, 3H_{3,4-Ph}). **¹³C-RMN** (100 MHz), δ (ppm): 22.1_(3-Me), 24.8_(9-Me), 25.2_(9-Me), 25.5₍₄₎, 31.3₍₃₎, 34.4₍₂₎, 34.6₍₉₎, 41.9₍₁₎, 46.0_(9a), 47.4_(CH₂-Ph), 54.1_(CH₂-Triazol), 58.7_(4a), 109.2₍₇₎, 115.3₍₅₎, 122.6_(4-Triazol), 127.7_{(2-Ph)(x2)}, 127.8₍₆₎, 128.7_(4-Ph), 129.0_{(3-Ph)(x2)}, 129.7₍₈₎, 134.7_(1-Ph), 134.5_(8a), 143.2_(10a), 147.8_(5-Triazol). **EM** (ESI-IT), m/z: 479.1 [M+H]⁺, 501.0 [M+Na]⁺, 981.1 [2M+Na]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₆H₃₁BrN₄: C, 65.13; H, 6.52; Br, 16.67; N, 11.69%. Masa molar: 479.46 g/mol.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El trabajo experimental desarrollado en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular toma como base los resultados encontrados por otros investigadores para la preparación diastereoselectiva de octahidroacridinas y la posterior formación de algunos derivados de este heterociclo. En este sentido, el trabajo de investigación se dividió en tres partes fundamentales: 1) la evaluación de la diastereoselectividad de la reacción imino Diels-Alder catiónica aplicada a la síntesis de octahidroacridinas (OHA) *N*-sustituidas y la preparación de algunos ejemplos (*N*-bencil y *N*-propargil, etapas 1 y 3) empleando ($\pm$)-citronelal y aceite esencial de citronela; 2) la desbencilación catalítica de algunos heterociclos preparados en la etapa anterior como ruta alternativa para acceder, de manera diastereoselectiva y a través de condiciones suaves de reacción, a las correspondientes *N*(*H*)-octahidroacridinas (etapa 2); y 3) la síntesis de híbridos moleculares OHA-isoxazol y OHA-1,2,3-triazol (etapa 4) como derivados de interés farmacológico mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. El siguiente esquema resume las etapas de esta investigación (**Esquema 42**).



Esquema 42. Resumen general del trabajo de investigación.

6.1. EVALUACIÓN DE LA DIASTEREOSELECTIVIDAD DE LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA EN LA PREPARACIÓN DE OCTAHIDROACRIDINAS *N*-SUSTITUIDAS. SÍNTESIS DE *N*-BENCIL OCTAHIDROACRIDINAS.

Los esfuerzos de diferentes químicos orgánicos hacia la preparación diastereoselectiva de octahidroacridinas se han fundamentado en la inserción de diversos grupos directamente en el esqueleto del ω -aldehído empleando principalmente la reacción imino Diels-Alder convencional (**Figura 9**). De manera alternativa, esta investigación planteó el uso de la reacción imino Diels-Alder catiónica como transformación base para evaluar el efecto del tamaño de los sustituyentes sobre el nitrógeno de la anilina de partida y extender las aplicaciones de esta mediante el uso de aceite de citronela como fuente renovable de citronelal.

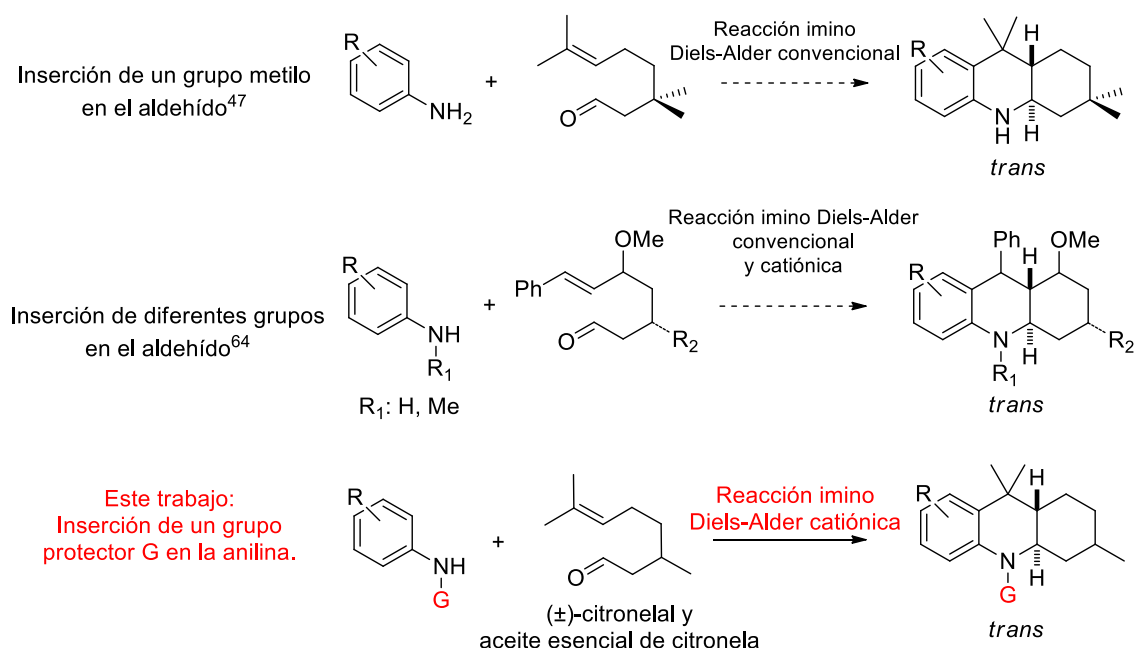


Figura 9. Aporte de esta investigación en la preparación diastereoselectiva de octahidroacridinas.

Como primera aproximación, se realizaron experimentos para la preparación de octahidroacridinas empleando diferentes grados de sustitución sobre las anilinas de partida. Todas las reacciones se llevaron a cabo en acetonitrilo a temperatura

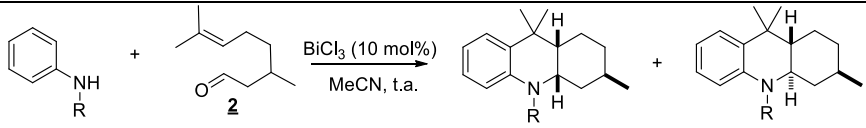
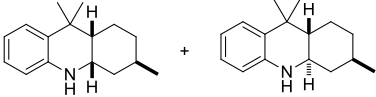
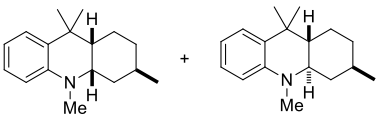
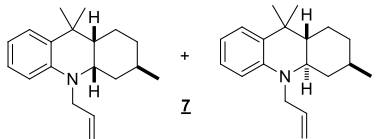
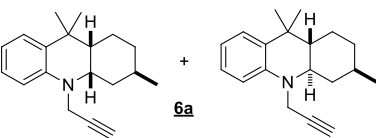
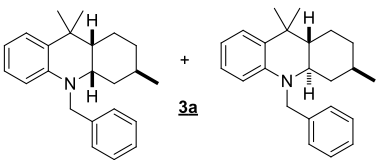
ambiente y se empleó BiCl_3 en una concentración del 10 mol% como catalizador, teniendo en cuenta algunos reportes en los que se menciona a esta sustancia como un facilitador efectivo en la construcción del heterociclo de interés además de su carácter amigable con el medio ambiente.^{49,50} La relación diastereomérica se monitoreó principalmente mediante cromatografía de gases y en algunos casos (**Tabla 2**, entrada 2) mediante experimentos de ^1H -RMN del crudo de reacción debido a co-elución cromatográfica.

Los resultados experimentales se resumen en la **Tabla 2**. La reacción entre anilina y citronelal a temperatura ambiente transcurre rápidamente y con elevada conversión (15 minutos, 96%). Contrario a los reportes de Sabitha y colaboradores,⁵⁰ esta misma reacción llevada a cabo bajo un minucioso control de la temperatura a 0 °C no muestra preferencia alguna hacia la formación de uno de los diastereoisómeros. El único efecto observado fue la disminución de la velocidad de reacción, la cual requirió dos horas para la desaparición total de la señal de la anilina de partida de acuerdo al monitoreo mediante cromatografía de capa delgada.

Cuando se empleó *N*-metil anilina como sustrato se evidenció la ausencia de stereocontrol obteniéndose como producto una mezcla 50:50 de los correspondientes diastereoisómeros *cis* y *trans*. Al incrementar el tamaño del sustituyente mediante la inserción de los grupos alilo y propargilo (**Tabla 2**, entradas 3 y 4), se observó un incremento en la formación de los productos *trans* (>78%). El uso del bencilo como grupo protector voluminoso confiere una evidente preferencia hacia la formación casi exclusiva del diastereoisómero *trans* y a su vez buenos rendimientos. Este grupo de experimentos preliminares muestra una relación directa entre el volumen del grupo sustituyente en la anilina de partida y la tendencia en la formación mayoritaria del diastereoisómero *trans* durante la síntesis de octahidroacridinas a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica. Vale la pena resaltar que estos últimos compuestos (*N*-alil, *N*-propargil y *N*-bencil) fueron aislados fácilmente mediante cromatografía de columna, utilizando éter de

petróleo como eluyente, y posteriormente caracterizados obteniéndose como producto final únicamente el isómero *trans*.

Tabla 2. Preparación de OHAs. Efecto del sustituyente en la anilina de partida.

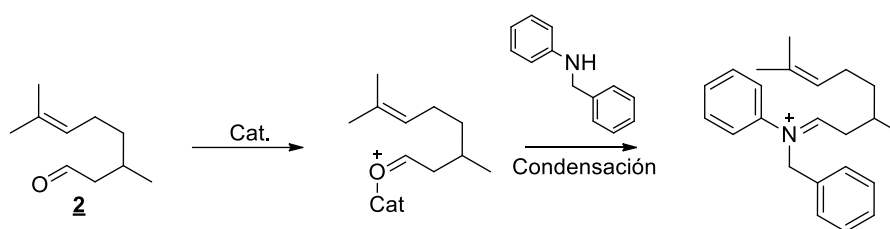
			
Entrada	R	Productos, rendimiento (%)	Relación <i>cis:trans</i> ^c
1	H	 96% ^a	50:50
2	Me	 38% ^a	50:50 ^{d,e}
3	-CH ₂ -CH=CH ₂	 64% ^b	11:89
4	-CH ₂ -C≡CH	 70% ^b	22:78
5	-CH ₂ Ph	 80% ^b	3:97

^aRendimiento de la mezcla *cis/trans* posterior a cromatografía de columna. ^bRendimiento del producto *trans* posterior a cromatografía de columna. ^cRelación diastereomérica del producto crudo determinada mediante CG. ^dOtros isómeros minoritarios fueron detectados. ^eRelación diastereomérica determinada por ¹H-RMN.

La influencia del grupo bencilo sobre la estereoquímica del sistema octahidroacridínico se conoce como “relevo”. Este concepto involucra la transferencia de información estereoquímica hacia algunos estereocentros remotos causada por la conformación específica que adopta un grupo no quiral (“unidad de relevo”).⁹⁰ Esta estrategia sintética ha sido ampliamente utilizada para inducir asimetría en diversos tipos de transformaciones químicas incluyendo la reacción de Diels-Alder.⁹¹

Considerando los resultados anteriores se decidió continuar mejorando en términos de rendimiento la aproximación sintética empleando el bencilo como grupo sustituyente en la anilina. Se exploraron diferentes condiciones (**Tabla 3**), sin embargo, el uso de BiCl₃ en concentración del 10 mol% como catalizador y acetonitrilo como disolvente, dio acceso al producto deseado con el mejor rendimiento en tan solo seis horas de reacción (**Tabla 3**, entrada 4). Adicionalmente se observó que los ácidos de Lewis promueven mejor la reacción comparados con los ácidos de Brønsted. El uso de glicerol como medio de reacción es evidencia de que el catalizador no es necesario para permitir la formación del producto, no obstante, la adición de BiCl₃ bajo estas condiciones mostró un ligero aumento en el rendimiento de la reacción.

La relación diastereomérica determinada mediante cromatografía de gases permaneció casi invariable en todos los casos; esto constituye evidencia de que el catalizador tiene muy poco efecto sobre la formación preferencial de uno de los isómeros durante la síntesis de los heterociclos. En este sentido, el rol del catalizador parece estar relacionado únicamente con la formación del intermediario catiónico, facilitando la condensación entre el citronelal y la correspondiente anilina *N*-sustituida mediante la activación del sistema carbonílico sobre el aldehído (**Esquema 43**).



Esquema 43. Acción del catalizador en la formación del intermediario catiónico.

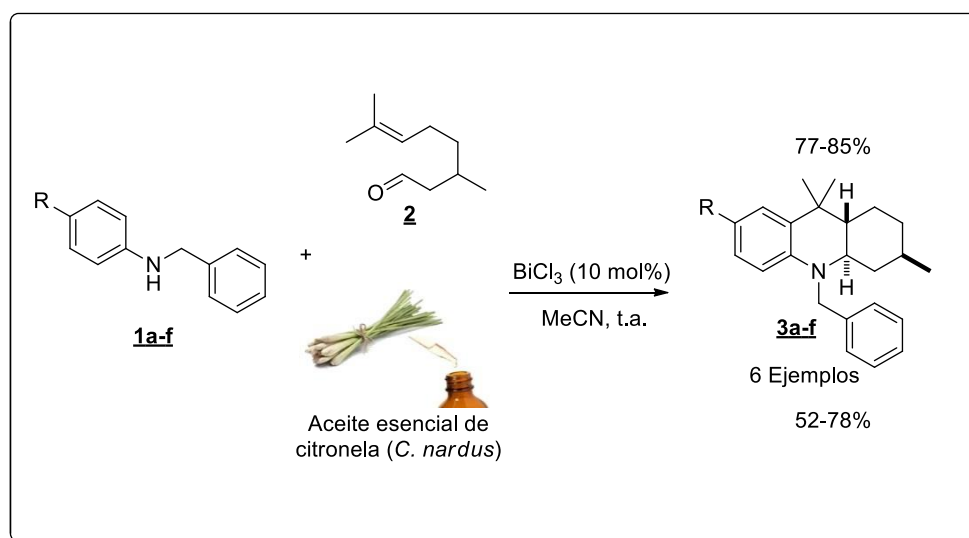
Tabla 3. Optimización de las condiciones de reacción empleando el bencilo como grupo sustituyente en la anilina.

Entrada	Catalizador	Solvente	Temperatura	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a	cis:trans ^b
1	HCl 2N (1 eq.)	MeCN	t.a.	24	47	5:95
2	<i>p</i> -TsOH (1 eq.)	MeCN	t.a.	24	67	4:96
3	InCl ₃ (10 mol%)	MeCN	t.a.	24	44	4:96
4	BiCl ₃ (10 mol%)	MeCN	t.a.	6	83	4:96
5	BiCl ₃ (5 mol%)	MeCN	t.a.	12	77	4:96
6	BiCl ₃ (3 mol%)	MeCN	t.a.	24	45	4:96
7	Sin cat.	Glicerol	90°C	24	6	4:96
8	BiCl ₃ (10 mol%)	Glicerol	90°C	24	19	4:96

^aRendimiento posterior a cromatografía de columna. ^bRelación diastereomérica determinada en el crudo de reacción mediante CG.

Posterior a la exploración de algunas condiciones de reacción se procedió a realizar la síntesis de seis ejemplos de *N*-bencil octahidroacridinas **3a-f** empleando el sistema que permitió acceder al compuesto de interés con el mejor rendimiento (**Tabla 3**, entrada 4). Vale la pena resaltar que cuando se emplearon anilinas 2-sustituidas no se observó la formación de producto alguno, hecho soportado en una posible interacción estérica durante el estado de transición.

La preparación de los compuestos **3a-f** se llevó a cabo empleando 1 equivalente de (±)-citronelal. Los experimentos realizados con el aceite esencial (A.E.) de citronela mostraron una elevada conversión hacia el producto en tiempos de reacción muy similares a aquellos empleados con el citronelal comercial. Sin embargo, debido a la polaridad de los productos y a que su purificación mediante cromatografía de columna se realiza únicamente con éter de petróleo como eluyente, no es posible añadir a la mezcla de reacción un exceso de A.E., ya que una pequeña porción del aceite co-eluye con el compuesto de interés. Por esto, se hace necesario utilizar una cantidad de aceite que contenga aproximadamente 1 equivalente de citronelal disponible para su reacción con la correspondiente anilina, ya que de este modo se facilita la purificación y cristalización de los productos. Los resultados de la síntesis de las *N*-bencil OHAs **3a-f** (**Esquema 44**) se resumen a continuación en la **Tabla 4**.



Esquema 44. Esquema general de síntesis de las octahidroacridinas **3a-f**.

Tabla 4. Resultados obtenidos en la preparación de las *N*-bencil octahidroacridinas **3a-f**.

Entrada	Comp. 3	R	(±)-citronelal		Aceite esencial		<i>cis/trans</i>
			Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a	
1	a	H	7.0	80	8.0	78	3:97
2	b	Me	6.5	85	8.0	52	4:96
3	c	OMe	6.5	83	7.5	52	4:96
4	d	F	6.0	78	7.5	53	3:97
5	e	Cl	7.0	77	8.0	66	5:95
6	f	Br	6.5	85	8.0	55	3:97

^aRendimiento del isómero *trans* posterior a C.C.

La caracterización preliminar de los compuestos se llevó a cabo mediante espectroscopía infrarroja. En todos los casos se observaron las bandas características de enlaces C-H, C-N y el par de bandas típico de un anillo aromático monosustituído correspondiente al grupo bencilo (**Figura 9**) así como la ausencia de señales propias de los sustratos como el enlace N-H de la amina y C=O del citronelal. Un resumen de las principales bandas de cada compuesto se muestra a continuación en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Bandas de absorción características (cm⁻¹) y puntos de fusión de los compuestos **3a-f**.

Comp. 3	ν (C-H)	ν (C-N)	Arom. Monosust.	P.f. (°C)
a	2957, 2916, 2859	1169	729, 697	100-101
b	2958, 2915, 2855	1176	726, 695	108-110
c	2951, 2916, 2860	1170	725, 695	81-83
d	2966, 2902, 2848	1166	732, 700	120-122
e	2957, 2911, 2848	1171	726, 696	77-79
f	2966, 2920, 2848	1166	732, 700	96-97

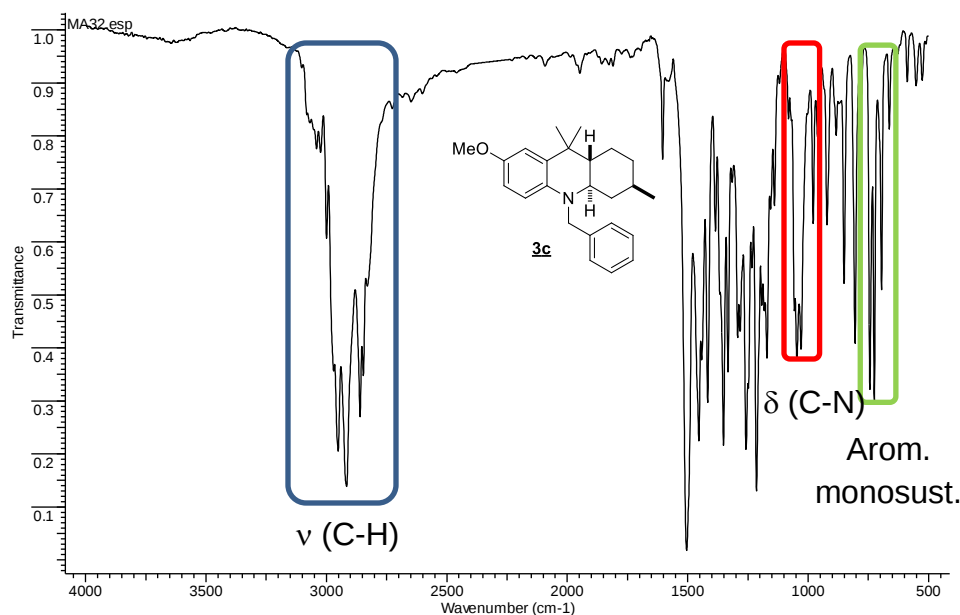


Figura 10. Espectro IR del compuesto **3c**.

El análisis mediante espectrometría de masas (IE, 70 eV) muestra en todos los casos la señal correspondiente al ión molecular del compuesto. De manera similar resaltan las señales características de la ruptura bencílica en toda la serie **3a-f**. Para el compuesto de referencia **3c** (**Figura 11**), puede apreciarse la señal del ión molecular en m/z 349 y las señales de fragmentación bencílica en valores de m/z 258 y 91. Adicionalmente se observa la señal correspondiente a la pérdida de un grupo metilo en m/z 334. Las fragmentaciones más importantes de este compuesto se muestran en detalle en el **Esquema 45**.

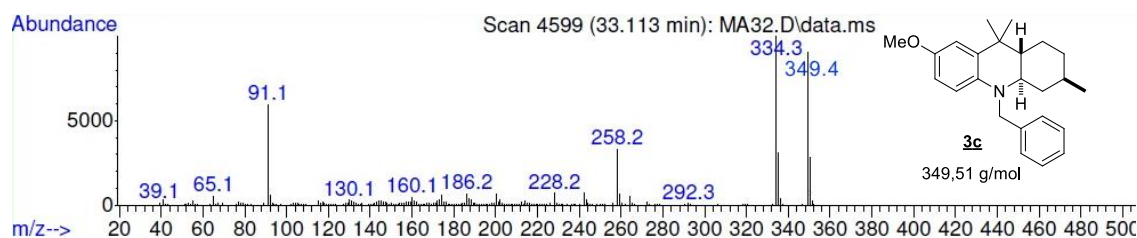


Figura 11. Espectro de masas (IE, 70 eV) del compuesto **3c**.

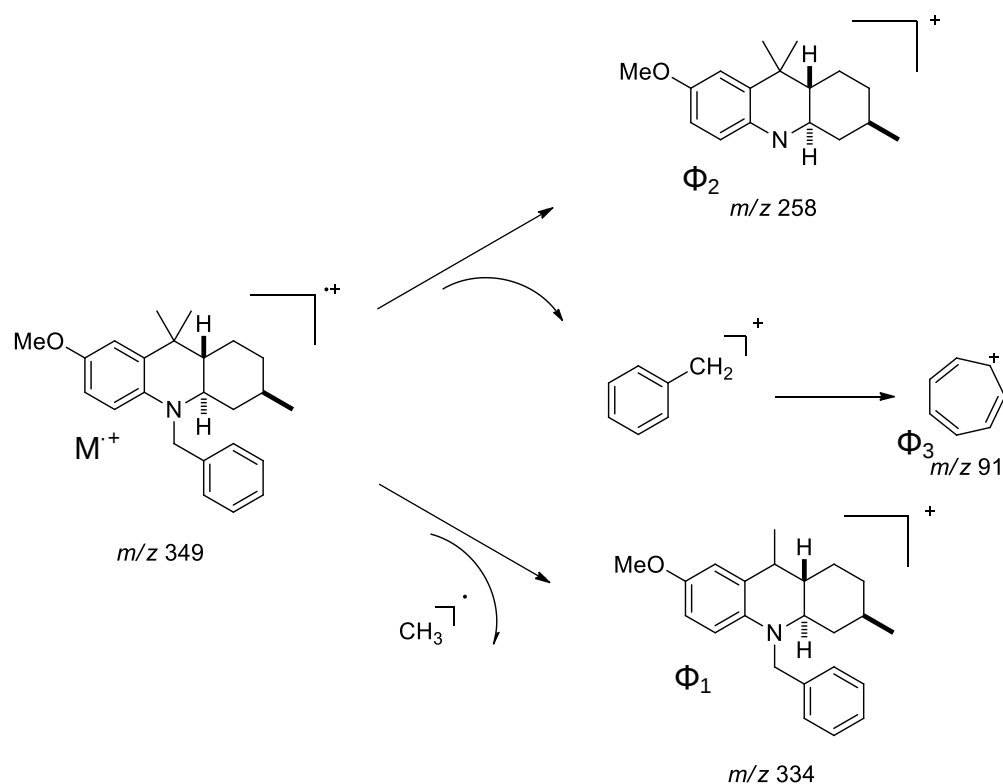


Tabla 6. Iones y fragmentos más relevantes (IE, 70 eV) de los compuestos **3a-f**.

Compuesto 3	M^+	$\Phi_1 [M-CH_3]^+$	$\Phi_2 [M-C_7H_7]^+$	Φ_3
a	319 (70)	304 (100)	228 (7)	91 (81)
b	333 (76)	318 (100)	242 (9)	91 (63)
c	349 (84)	334 (100)	258 (24)	91 (96)
d	337 (63)	322 (100)	246 (7)	91 (78)
e	354 (71)	339 (100)	263 (6)	91 (50)
f	399 (54)	384 (83)	308 (5)	91 (100)

La determinación de la relación diastereomérica se llevó a cabo directamente sobre el crudo de reacción mediante comparación directa de las áreas de las señales obtenidas para los productos mediante análisis de cromatografía de gases

acoplado a un detector FID (**Figura 12**), considerando que, al ser isómeros, la entalpía de combustión es semejante.

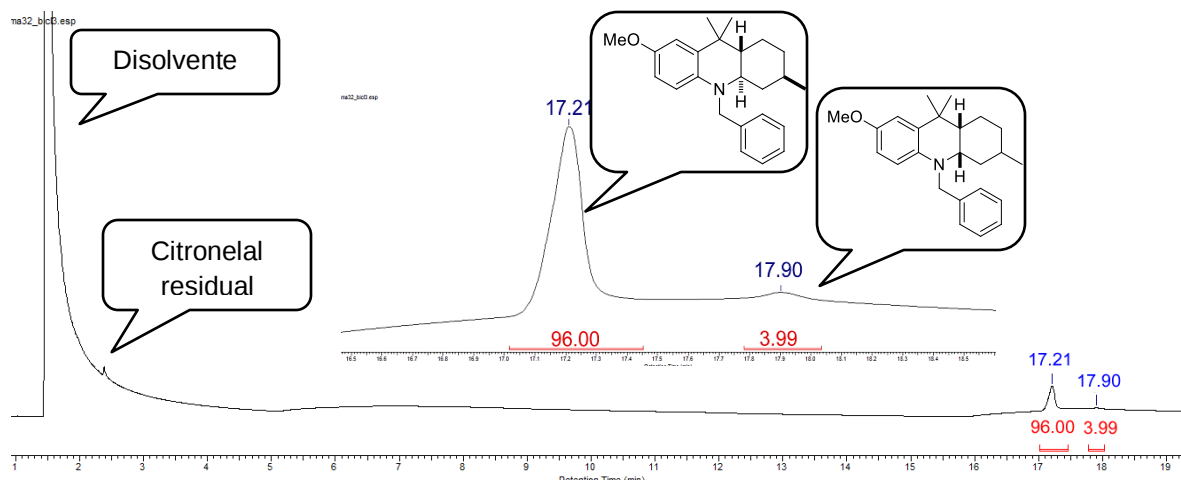


Figura 12. Cromatograma del crudo de reacción durante la síntesis de **3c**.

El análisis mediante ^1H -RMN muestra las señales características de los protones alifáticos de la octahidroacridina en su mayoría como multipletes complejos. Sin embargo, se aprecia claramente el doblete correspondiente al grupo metilo en la posición C-3, los dos singuletes de los grupos metilo localizados sobre C-9, el doblete de dobletes de los protones metilénicos del grupo bencilo y el triplete de dobletes propio del protón H-4a, clave en la determinación de la estereoquímica del heterociclo. Como ejemplo se muestra en la **Figura 13** el espectro de ^1H -RMN del compuesto **3c**. Allí se evidencian las señales mencionadas anteriormente.

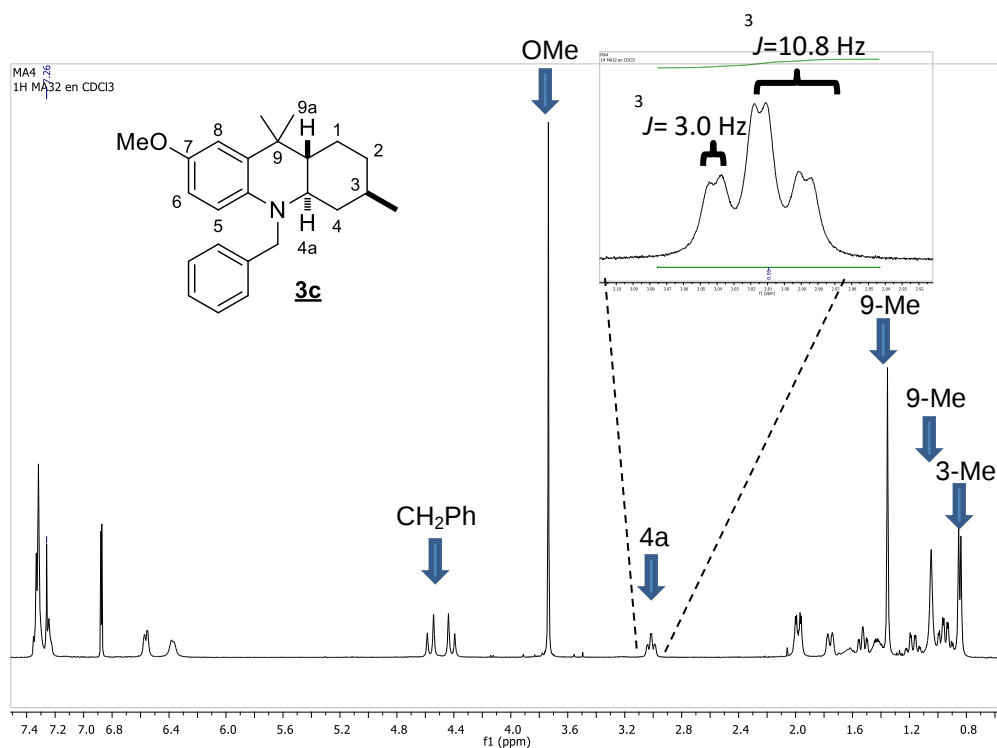


Figura 13. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **3c**. Ampliación de la señal H-4a.

Las constantes de acoplamiento mostradas para el protón H-4a corroboran la geometría *trans* de los compuestos sintetizados. Esta señal es común en toda la serie de compuestos preparados mediante esta metodología. Queda en evidencia la interacción de este protón con dos protones axiales (H-9a y H-4ax con $\theta \approx 180^\circ$) (**Figura 14**) que producen acoplamientos del orden de 10.8 Hz y una multiplicidad de triplete. Adicionalmente, la interacción con un protón ecuatorial genera una constante de 3.0 Hz y una multiplicidad adicional de doblete, explicando de esta manera el triplete de dobletes observado experimentalmente (**Figura 13**).

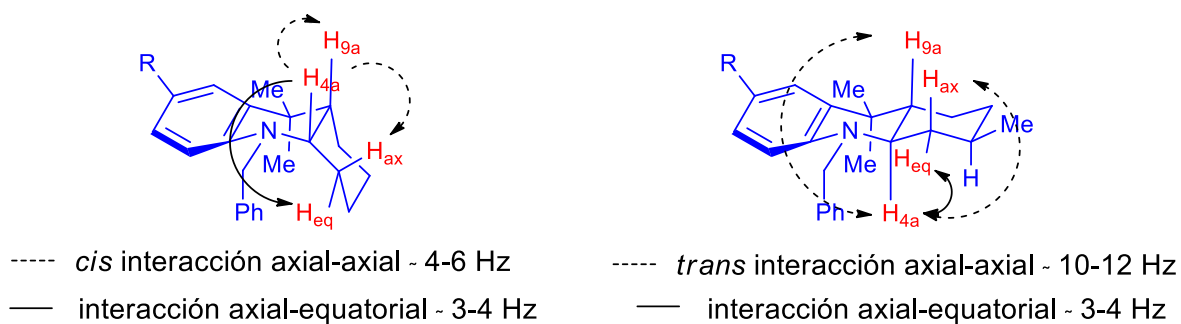


Figura 14. Representación de los posibles acoplamientos para las dos posibles configuraciones de las OHAs.

En el espectro COSY se evidencian también los acoplamientos del protón H-4a con los protones H-4ax, H-4eq y H-9a y a su vez, permite diferenciar claramente las señales de estos protones, tal como se muestra en la **Figura 15**.

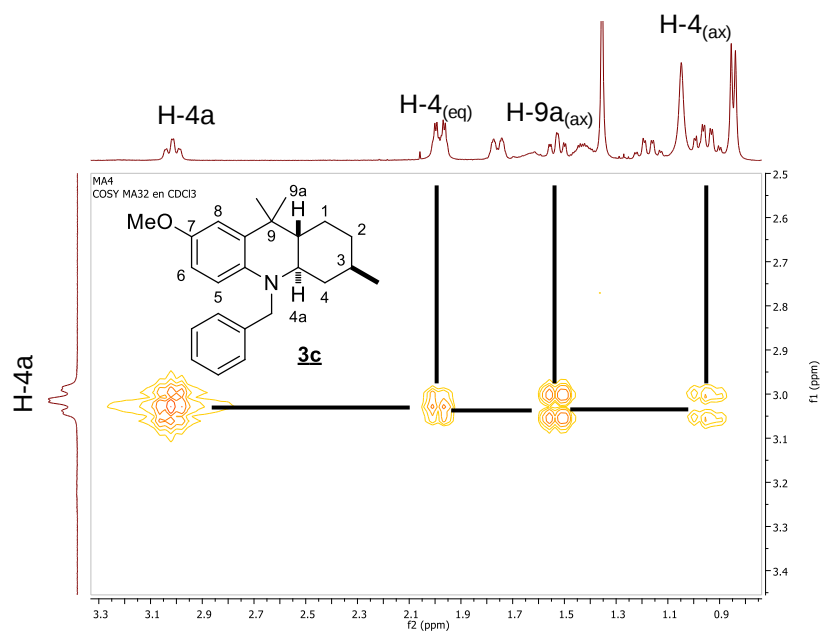


Figura 15. Acoplamientos del protón H-4a en espectro COSY del compuesto **3c**.

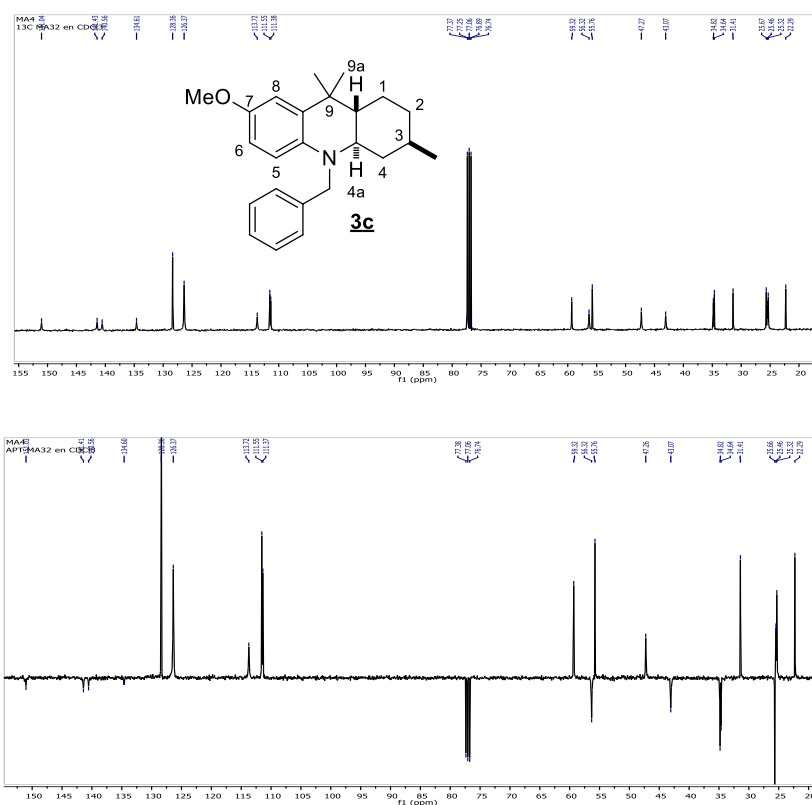


Figura 16. Espectro de ^{13}C -RMN y APT para el compuesto **3c**.

La correcta asignación de señales en los espectros de ^{13}C -RMN se llevó a cabo mediante comparación directa de los resultados de experimentos convencionales de ^{13}C y APT o DEPT-135, en los que se logró diferenciar los carbonos metílicos y metínicos de los metilénicos y cuaternarios (**Figura 16**). El número de señales en los espectros de toda la serie es consistente con el número de carbonos esperado en cada molécula. En algunos casos (compuestos **3b** y **3c**) se observó solapamiento de señales para los carbonos C-2 y C-3 del grupo bencilo. Se aprecian también los desdoblamiento originados por el átomo de flúor en el compuesto **3d** hasta con cuatro enlaces de distancia dentro del anillo aromático del heterociclo sintetizado. Los datos de ^{13}C -RMN de la serie de compuestos se resumen en la **Tabla 8**.

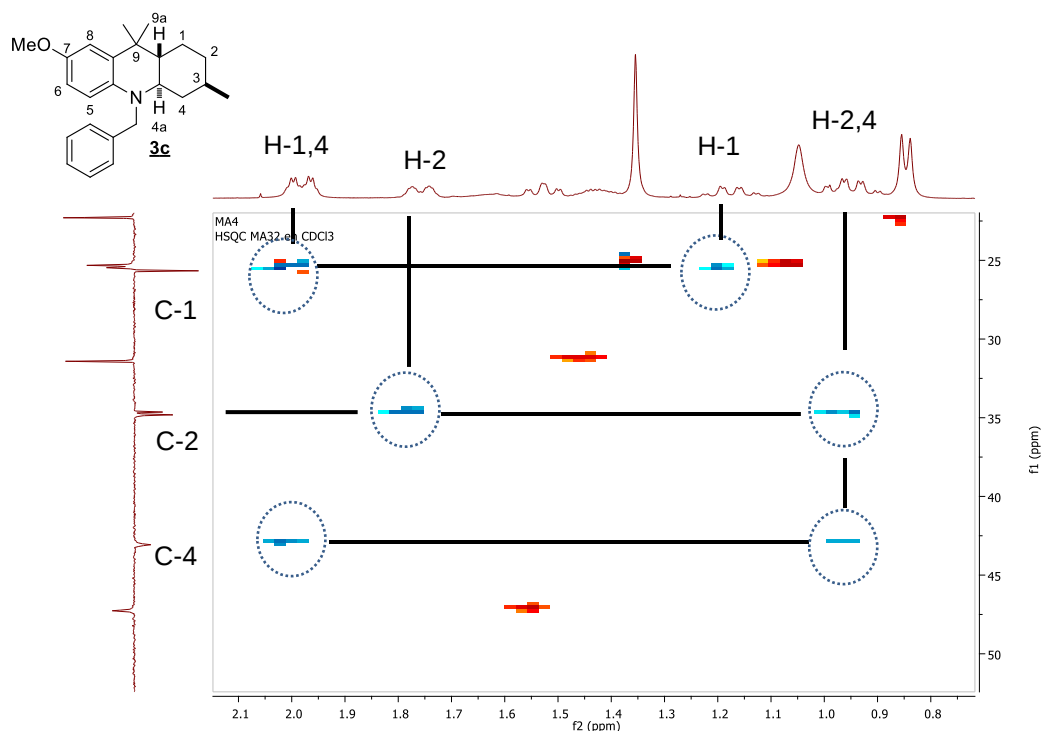
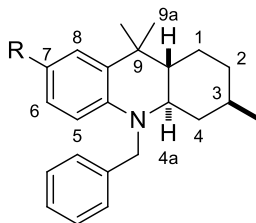


Figura 17. Espectro HSQC de la octahidroacridina **3c**. Ampliación a campo alto.

Los protones unidos a los carbonos 1, 2 y 4 de la octahidroacridina presentan carácter diastereotópico. Lo anterior se estableció con la ayuda del espectro HSQC, en donde se observa que, señales de protones bien diferenciadas interaccionan con una misma señal en el espectro de ^{13}C -RMN (**Figura 17**). Con la ayuda de los espectros bidimensionales (COSY y HSQC) fue posible establecer la conectividad de los compuestos sintetizados.

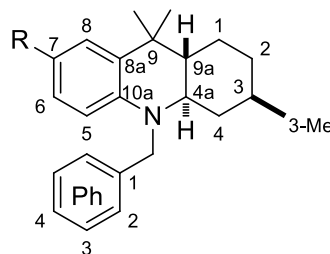
Tabla 7. Señales (ppm) de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de los compuestos **3a-f**.



Comp. 3	a	b	c	d	e	f
R	H	Me	OMe	F	Cl	Br

Comp.	1-H	2-H	3-H	3-Me	4-H	4a-H	5-H	6-H	7-H	8-H	9a-H	9-Me	9-Me	CH ₂ -Ph	Arom.
3a	1.12-1.24 (m) 1.95-2.03 (m)	0.88-1.01 (m) 1.72-1.79 (m)	1.39-1.48 (m)	0.84 (d) $J=6.6$ Hz	0.88-1.01 (m) 1.95-2.03 (m)	3.06 (td) $J=11.2$; 3.1 Hz	7.24-7.36 (m)	6.96 (td) $J=7.9$; 1.4 Hz	6.66 (t) $J=7.3$ Hz	6.43 (d) $J=8.1$ Hz	1.53 (td) $J=11.2$; 3.1 Hz	1.06 (s)	1.38 (s)	4.48 y 4.59 (d) $J=17.7$ Hz	7.24-7.36 (m)
3b	1.11-1.24 (m) 1.94-2.03 (m)	0.87-1.01 (m) 1.72-1.80 (m)	1.39-1.48 (m)	0.84 (d) $J=6.6$ Hz	0.87-1.01 (m) 1.94-2.03 (m)	3.04 (td) $J=10.8$; 3.4 Hz	6.35 (d) $J=8.3$ Hz	6.78 (dd) $J=8.1$; 1.6 Hz	Me 2.24 (s)	6.88 (d) $J=1.8$ Hz	1.53 (td) $J=11.8$; 3.0 Hz	1.06 (s)	1.38 (s)	4.45 y 4.57 (d) $J=17.9$ Hz	7.21-7.36 (m)
3c	1.11-1.24 (m) 1.94-2.03 (m)	0.88-1.01 (m) 1.72-1.80 (m)	1.38-1.48 (m)	0.85 (d) $J=6.4$ Hz	0.88-1.01 (m) 1.94-2.03 (m)	3.01 (td) $J=10.8$; 3.0 Hz	6.37 (d) $J=8.1$ Hz	6.56 (d) $J=8.1$ Hz	OMe 3.73 (s)	6.88 (d) $J=3.0$ Hz	1.53 (td) $J=11.8$; 3.0 Hz	1.05 (s)	1.35 (s)	4.42 y 4.56 (d) $J=17.6$ Hz	7.21-7.36 (m)
3d	1.11-1.23 (m) 1.94-2.02 (m)	0.89-1.00 (m) 1.72-1.80 (m)	1.37-1.46 (m)	0.84 (d) $J=6.6$ Hz	0.89-1.00 (m) 1.94-2.02 (m)	3.04 (td) $J=10.7$; 3.2 Hz	6.32 (dd) $J=9.0$; 5.0 Hz	6.65 (td) $J=8.3$; 2.7 Hz	---	6.96 (dd) $J=10.5$; 3.0 Hz	1.51 (td) $J=11.0$; 3.1 Hz	1.06 (s)	1.33 (s)	4.42 y 4.57 (d) $J=17.6$ Hz	7.22-7.36 (m)
3e	1.11-1.23 (m) 1.94-2.02 (m)	0.87-1.00 (m) 1.72-1.80 (m)	1.37-1.48 (m)	0.84 (d) $J=6.6$ Hz	0.87-1.00 (m) 1.94-2.02 (m)	3.04 (td) $J=10.8$; 3.4 Hz	6.33 (d) $J=8.8$ Hz	6.88 (dd) $J=8.8$; 2.6 Hz	---	7.17 (d) $J=2.6$ Hz	1.49 (td) $J=11.2$; 3.1 Hz	1.03 (s)	1.35 (s)	4.43 y 4.58 (d) $J=17.7$ Hz	7.22-7.36 (m)
3f	1.11-1.22 (m) 1.94-2.02 (m)	0.87-0.99 (m) 1.72-1.79 (m)	1.36-1.44 (m)	0.84 (d) $J=6.6$ Hz	0.87-0.99 (m) 1.94-2.02 (m)	3.04 (td) $J=10.7$; 3.2 Hz	6.29 (d) $J=8.8$ Hz	7.01 (dd) $J=8.8$; 2.4 Hz	---	7.22-7.36 (m)	1.48 (td) $J=11.0$; 3.2 Hz	1.02 (s)	1.34 (s)	4.43 y 4.58 (d) $J=17.9$ Hz	7.22-7.36 (m)

Tabla 8. Señales (ppm) de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de los compuestos **3a-f**.



Compuesto	3a	3b	3c	3d	3e	3f
R	H	Me	OMe	F	Cl	Br

Núcleo OHA																
Comp.	1-C	2-C	3-C	3-Me	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	Sust. 7	8-C	8a-C	9-C	9a-C	9-Me	10a-C
3a	42.9	34.3	31.4	22.2	25.5	59.3	113.0	126.3	116.3	---	126.3	132.9	34.8	47.1	25.2	145.9
3b	43.0	34.4	31.4	22.2	25.6	59.2	113.1	126.2	125.2	20.5 (Me)	127.3	132.9	34.8	47.3	25.2	143.7
3c	43.1	34.6	31.4	22.3	25.7	59.3	113.7	111.4	151.0	55.7 (OMe)	111.5	140.6	34.8	47.3	25.3	134.6
3d	42.9	34.6	31.4	22.2	25.6	59.3	113.6 (d) $J=7.2$ Hz	112.9 (d) $J=21.6$ Hz	155.2 (d) $J=233.4$ Hz	---	111.1 (d) $J=22.5$ Hz	134.5 (d) $J=5.6$ Hz	34.7	47.0	25.2	142.3
3e	42.7	34.6	31.4	22.2	25.5	59.2	114.2	124.3	121.0	---	126.5	134.7	34.7	47.0	25.0	144.3
3f	42.6	34.6	31.4	22.2	25.5	59.2	114.8	127.1	122.0	---	129.5	125.1	34.7	47.0	25.1	144.8

Fragmento bencilo					
Comp.	$\text{CH}_2\text{-Ph}$	1-Ph	2-Ph	3-Ph	4-Ph
3a	55.5	140.9	126.9	128.3	124.3
3b	55.7	141.2	128.3	128.3	125.0
3c	56.3	141.4	128.4	128.4	126.4
3d	56.0	140.8	128.4	126.2	126.5
3e	55.2	140.3	128.4	126.5	126.2
3f	55.2	135.4	128.5	126.6	126.2

Finalmente, se llevó a cabo la caracterización del compuesto **3a** mediante difracción de rayos X de monocristal (**Figura 18**) comprobando la configuración *trans* en la fusión del anillo. Se determinó además que este compuesto cristaliza en un sistema monoclinico con una disposición centrosimétrica (grupo espacial Cc N°9), característica de agrupaciones de enantiómeros y presenta un total de ocho moléculas por celda (datos cristalográficos complementarios en anexos). Un análisis más detallado sobre los centros quirales de las moléculas que la componen revela que allí están presentes los isómeros 3*S*,4*aS*,9*aR* y 3*R*,4*aR*,9*aS* de la octahidroacridina **3a**.

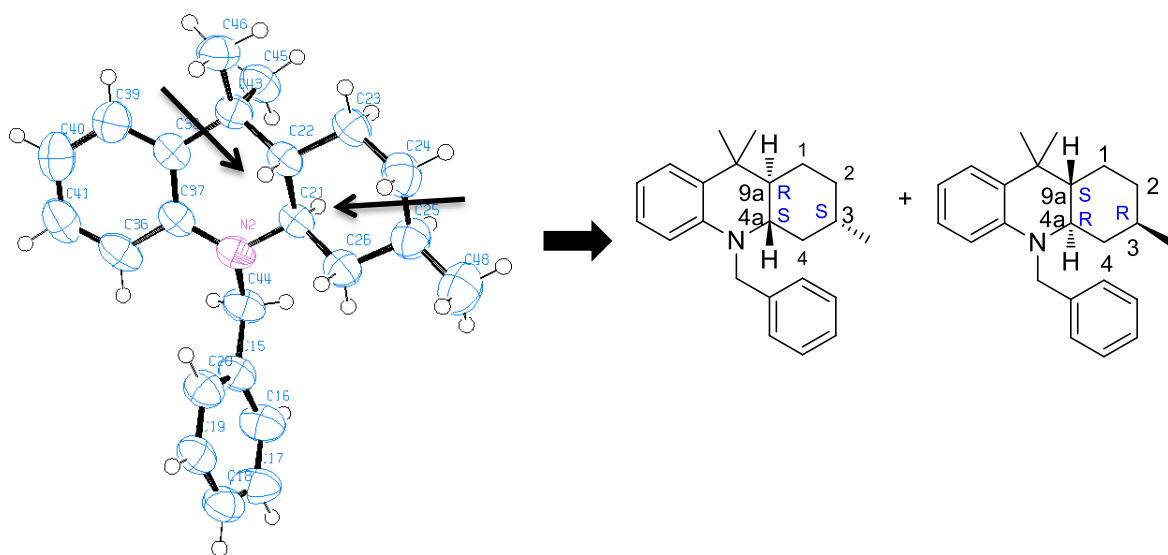
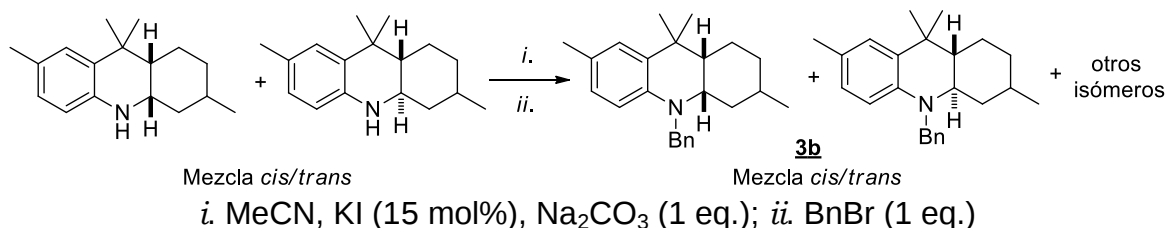


Figura 18. Diagrama ORTEP del compuesto **3a** y la representación esquemática de los enantiómeros sintetizados.

Con el objetivo de corroborar la preferencia estereoquímica de la reacción estudiada, se preparó de manera alternativa la octahidroacridina **3b** mediante bencilación de la correspondiente *N*(*H*)-octahidroacridina preformada (**Esquema 46**). El crudo de reacción se analizó mediante CG-EM mostrando los isómeros *cis* y *trans* en una relación 45:55 respectivamente. En los resultados se evidenció la presencia de otros isómeros, lo que permite concluir que cuando la anilina se

emplea como material de partida, ocurre la formación de otros diastereoisómeros que no se observan cuando se inserta el grupo protector desde el inicio. La aparición de este nuevo patrón de isómeros a través de una posterior bencilación sugiere que la diastereoselectividad proviene de la inserción del grupo bencilo directamente sobre la anilina de partida.

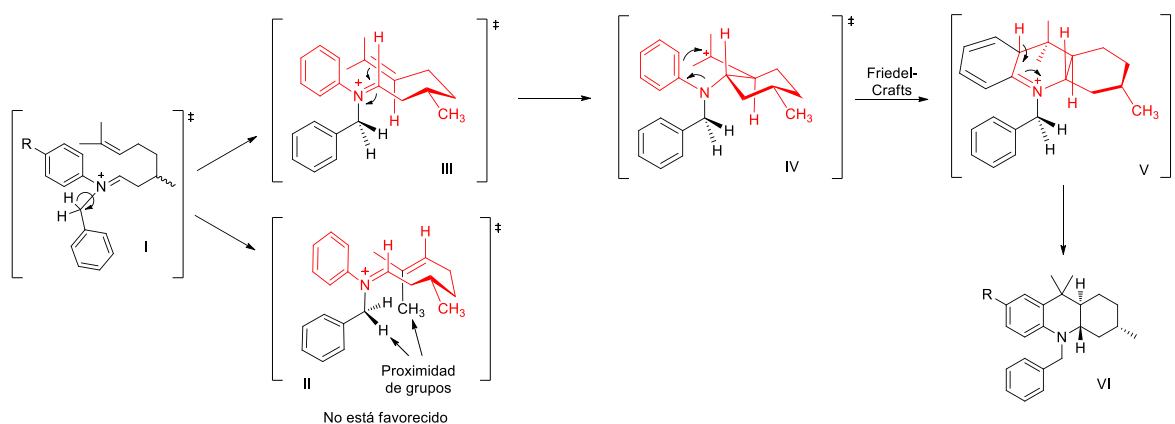


Esquema 46. Preparación alternativa de la octahidroacridina **3b**.

Tomando como soporte la información obtenida mediante el experimento anterior, además de conocer inequívocamente que a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica entre *N*-bencil anilinas y citronelal se produce casi exclusivamente un diastereoisómero (>95%) conformado por los enantiómeros 3*S*,4*aS*,9*aR* y 3*R*,4*aR*,9*aS*, se sugiere un estado de transición en el que el grupo protector se encuentra más estable cuando se ubica en una posición pseudo-ecuatorial, facilitando de esta manera la formación del producto *trans* (**Esquema 47**). La proximidad de C-5 al grupo bencilo en la octahidroacridina (I), adicional a la libre rotación de este grupo sobre su enlace sencillo, causa una interacción estérica que explica la ausencia de producto cuando se emplean anilinas 2-sustituidas como material de partida. Se observa también que la estereoquímica total está gobernada tanto por el grupo voluminoso en la anilina, como por la posición pseudo-ecuatorial del grupo metilo en la posición C-3 durante el posible estado de transición (III), permitiendo la formación de un único diastereoisómero teniendo en cuenta que se empleó (±)-citronelal.

Un posible mecanismo para esta transformación se muestra a continuación en el **Esquema 47**, en donde se consideran dos posibles conformaciones para el intermediario catión iminio (II y III). La conformación tipo *cis* (II) muestra una

repulsión estérica considerable debido a la conformación coplanar y eclipsada que adopta el grupo bencilo con el grupo metilo del alqueno terminal, explicando así la formación minoritaria del isómero *cis* de la octahidroacridina. No obstante, la conformación tipo *trans* (III) no exhibe la ya mencionada repulsión estérica permitiendo adoptar una conformación tal que el grupo metilo en C-3 se ubique también en posición pseudo-ecuatorial.

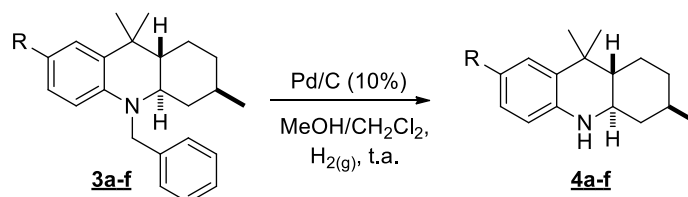


Esquema 47. Posibles estados de transición durante la formación de los diastereoisómeros de las octahidroacridinas.

Con base en reportes acerca del mecanismo no concertado de la reacción aza Diels-Alder⁴³⁻⁴⁵ se sugiere que una adición nucleofílica inicial sobre el carbono imínico por parte del alqueno (IV) mantiene fija la estereoquímica *trans* en la fusión del anillo y una sustitución electrofílica aromática subsecuente por parte del catión previamente formado (V) permite la generación de la correspondiente octahidroacridina. En resumen, se sugiere que la reacción procede a través de una cicloadición formal $[4^+ + 2]$ que involucra una reacción tipo Mannich y una posterior ciclación tipo Friedel-Crafts.

6.2. DESBENCILACIÓN CATALÍTICA COMO RUTA ALTERNATIVA EN LA PREPARACIÓN DE *N(H)*-OCTAHIDROACRIDINAS DIASTEREOMÉRICAMENTE PURAS

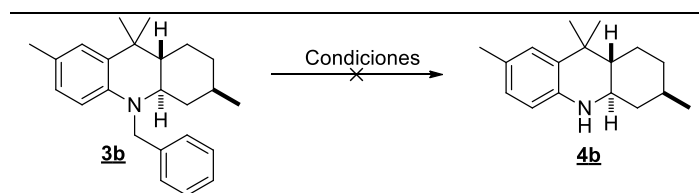
Dando continuidad a los objetivos propuestos para este trabajo de investigación específicamente en la preparación de *N(H)*-octahidroacridinas de manera diastereoselectiva, se procedió a evaluar la reacción de desbencilación catalítica, empleando Pd/C (10%) y atmósfera de hidrógeno, de los compuestos **3a-f** anteriormente preparados (**Esquema 48**).



Esquema 48. Reacción general de desbencilación de las OHAs **3a-f**.

Los experimentos preliminares empleando hidrógeno molecular, Pd/C (10%) al 10% en peso como catalizador y una mezcla de metanol y diclorometano 3:1 como disolvente mostraron una elevada conversión hacia el producto para los compuestos **3c-f**. En el caso de los compuestos **3a** y **3b** se evidenció la formación de un complejo de coordinación con el paladio, inactivando de esta forma el catalizador y evitando la conversión hacia los productos deseados. Con el fin de prevenir la inactivación del paladio y favorecer la obtención de las *N(H)*-octahidroacridinas en estos casos, se evaluó una serie de condiciones las cuales se presentan a continuación en la **Tabla 9**, las cuales consisten en el uso de diversos disolventes para mejorar la solubilidad de los sustratos y algunos ácidos orgánicos.

Tabla 9. Algunas condiciones de desbencilación evaluadas en el compuesto **3b**.



Catalizador	Disolvente
Pd/C (10% p/p)	MeOH/DCM 3:1
Pd/C 10% y AcOH (1 eq.)	MeOH/DCM 3:1
Pd/C (10% p/p)	MeOH/THF 3:1
Pd/C (10% p/p)	THF
Pd/C (10% p/p)	EtOH/DCM 3:1
Pd/C (10% p/p)	AcOH
CAN (1.5 eq.)*	MeCN

*Formación de múltiples productos

A pesar de los esfuerzos para promover la desbencilación sobre los sustratos **3a** y **3b**, no fue posible acceder a los heterociclos de interés **4a** y **4b** empleando el catalizador disponible en el laboratorio. Cuando se hicieron reaccionar los compuestos **3c** y **3d**, se obtuvieron fácilmente los productos **4c** y **4d** empleando para esta transformación tiempos entre 3 y 4 horas (**Tabla 10**).

Tabla 10. Resultados de la desbencilación catalítica de los compuestos **3c** y **3d**.

Comp. 3	R	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
c	OMe	3.0	81
d	F	4.0	94

La caracterización preliminar de los compuestos sintetizados se llevó a cabo mediante espectroscopia infrarroja. Allí se aprecia, en comparación con el espectro IR del sustrato (**Figura 19**), la aparición de una banda alrededor de 3371 cm^{-1} característica de la tensión N-H. Igualmente se aprecia la desaparición de las

bandas características del grupo bencilo (aromático monosustituido) en 695 y 725 cm^{-1} . De esta manera se confirma la remoción exitosa del grupo protector en las octahidroacridinas.

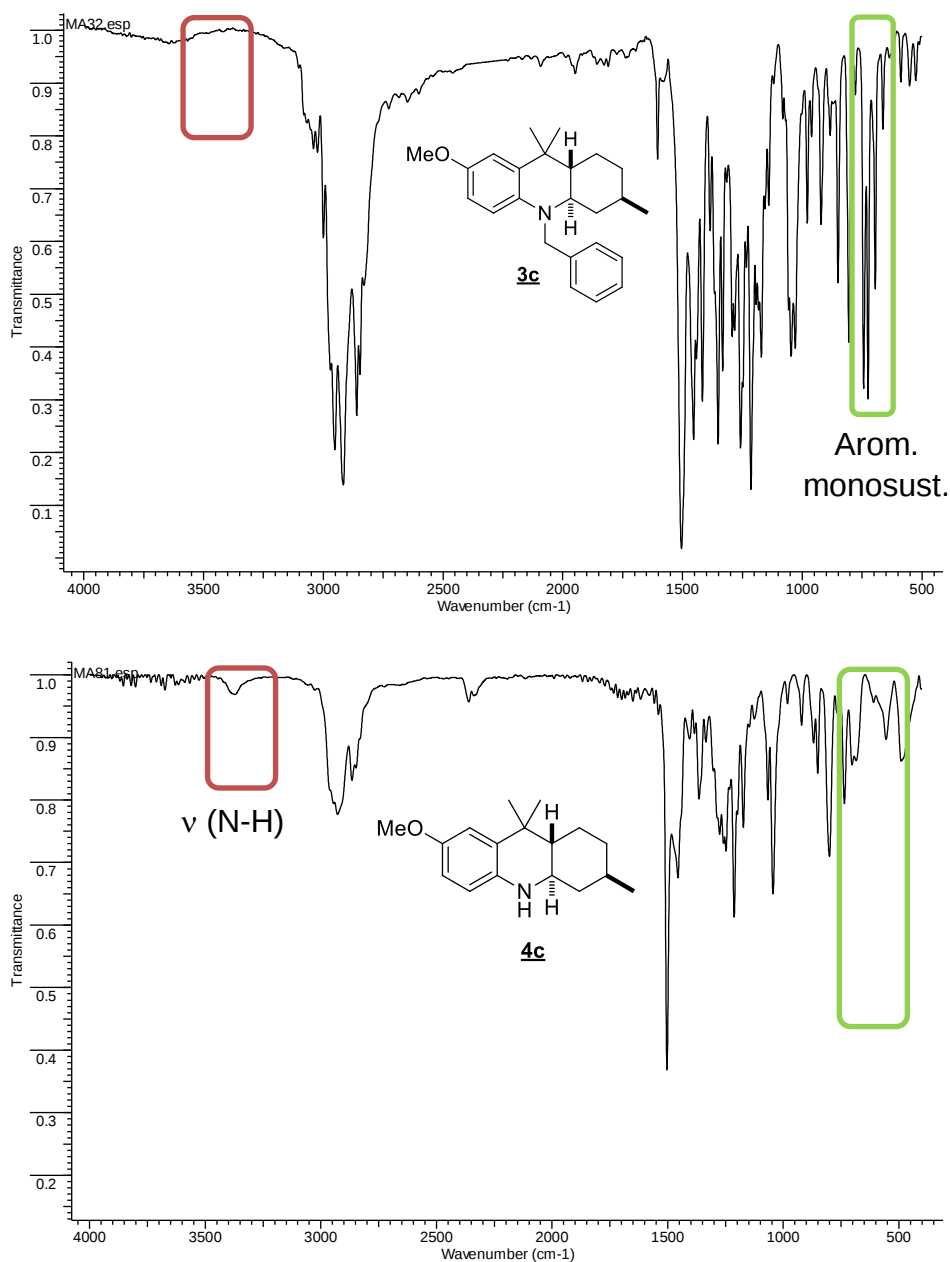


Figura 19. Comparación entre los espectros IR de la octahidroacridina **3c** (arriba) y el producto desbencilado **4c** (abajo).

Continuando con la caracterización de los compuestos se realizaron experimentos de CG-EM. Allí, se corroboró nuevamente la remoción exitosa del grupo bencilo mediante el valor del ión molecular, que para el compuesto **4c** (**Figura 20**) tiene un valor m/z de 259. También se observa la pérdida de un metilo originando el ión pico de base en m/z 244. Este patrón es característico para todos los compuestos sintetizados.

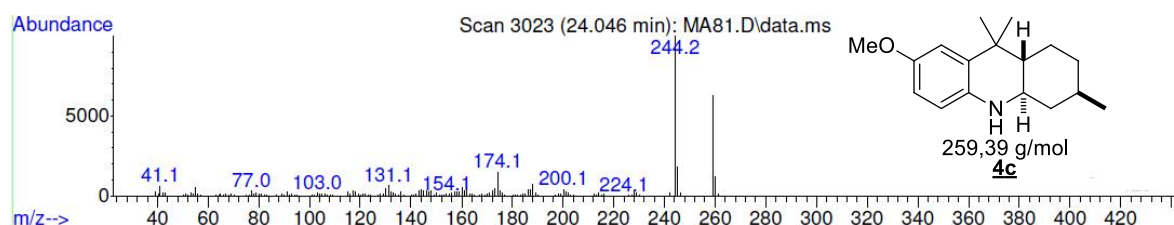


Figura 20. Espectro de masas del compuesto **4c**.

El análisis de ^1H -RMN muestra claramente la desaparición de las señales aromáticas características del grupo bencilo así como la señal característica de los protones metilénicos (**Figura 21**). También se hace presente la señal del protón de la amina como un singulete ancho en 3.27 ppm. Vale la pena resaltar que la señal del protón H-4a continúa con su multiplicidad característica (td, $J = 10.6; 4.2$ Hz) indicando que la configuración *trans* en el anillo octahidroacridínico se mantiene después de la reacción.

Igualmente, se aprecia la desaparición de algunas señales aromáticas y la señal del carbono metilénico del fragmento bencílico alrededor de 56 ppm (**Figura 22**), determinándose inequívocamente que la remoción de este grupo protector fue exitosa.

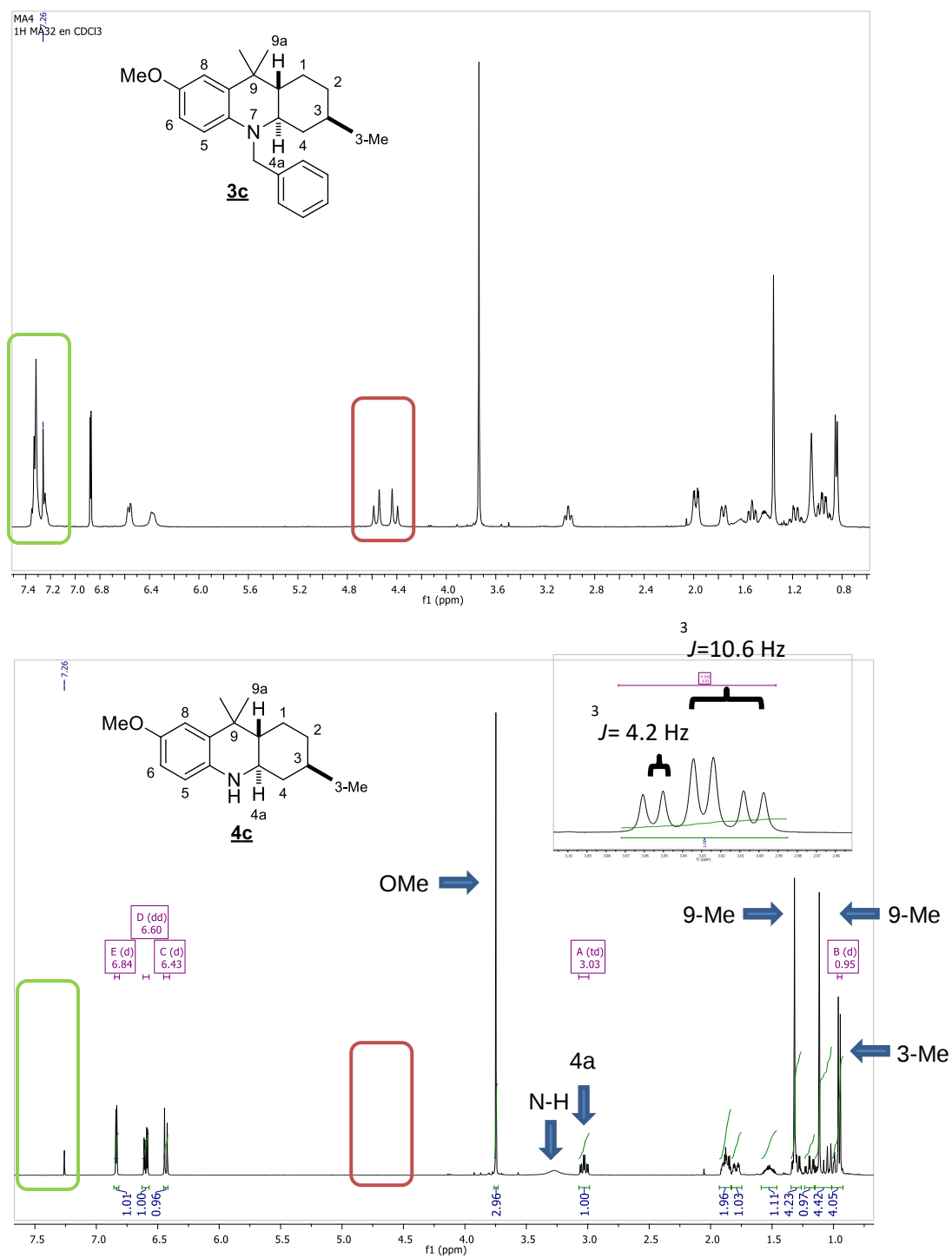


Figura 21. Comparación de los espectros de ^1H -RMN de los compuestos **3c** (arriba) y **4c** (abajo).

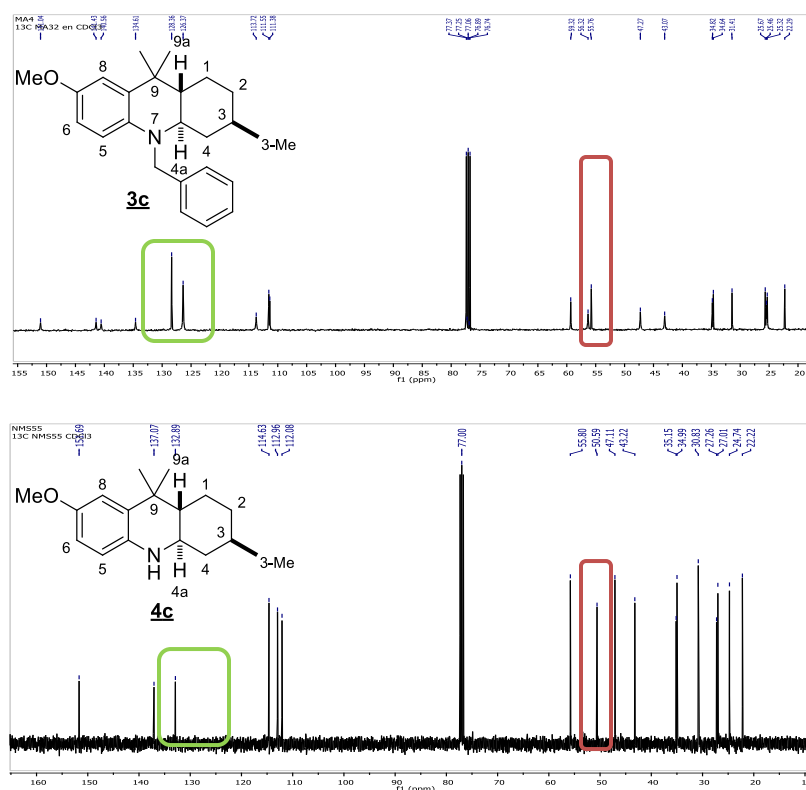
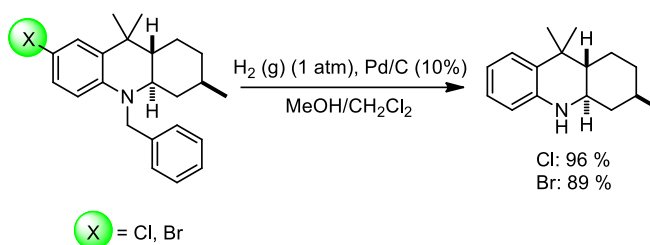


Figura 22. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN de las octahidroacridinas **3c** (arriba) y **4c** (abajo).

Cuando las OHAs **3e** y **3f** se sometieron a reacción bajo estas condiciones, ocurrió una desbencilación y deshalogenación reductiva simultánea (**Esquema 49**). Los resultados de espectrometría de masas (IE, 70 eV) constituyen evidencia de que los productos aislados de cada reacción presentan el mismo fragmentograma exhibiendo el ion molecular en m/z 229. Un análisis más detallado mediante resonancia magnética nuclear permite ver que los espectros son exactamente iguales y allí existen un total de cuatro señales aromáticas, hecho consistente con la remoción simultánea, serendípica y exitosa del halógeno en ambos casos (**Figura 23**).



Esquema 49. Desbencilación y deshalogenación reductiva simultánea de los compuestos **3e** y **3f**.

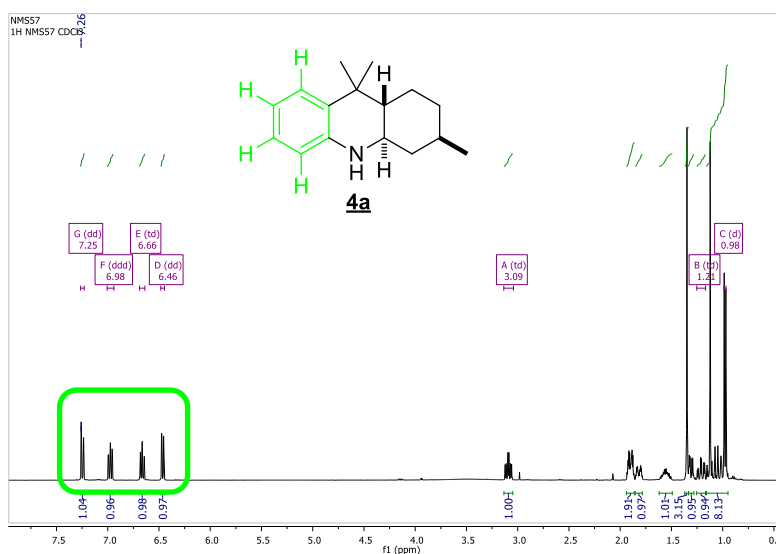
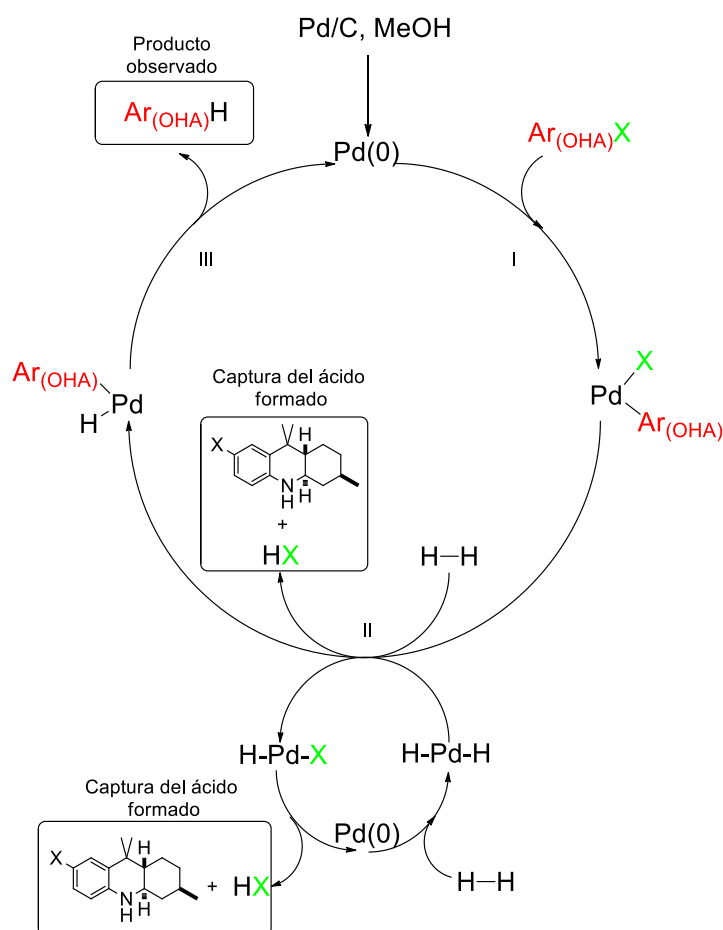


Figura 23. Espectro de ^1H -RMN del producto de desbencilación y deshalogenación simultánea **4a**.

Existen diversos reportes en los que el uso de Pd/C bajo condiciones básicas permite la remoción efectiva de Cl y Br de diversos anillos aromáticos.^{92,93} La amina desbencilada podría estar actuando como base, capturando el ácido generado y facilitando así la remoción efectiva del halógeno en ambos casos. En el **Esquema 50** se propone un ciclo catalítico como mecanismo de reacción con base en diversos estudios realizados en la hidrodehalogenación de diversos haluros de arilo.⁹⁴⁻⁹⁸ El primer paso (I) consiste en la formación del centro metálico Pd(II) mediante un proceso de adición oxidativa. Posteriormente, la inserción de

un hidruro sobre la especie de Pd(II) por parte del hidrógeno molecular o el hidrógeno previamente coordinado sobre el paladio (II) favorece la salida del halógeno como ácido.⁹⁹ En este punto, cualquier octahidroacridina desbencilada (con halógeno o sin él) captura el ácido mediante la formación de la respectiva sal actuando como mediador y favoreciendo la continuidad del ciclo. La etapa final (III) corresponde a la eliminación reductiva en la que la especie Pd(0) se regenera dando inicio a un nuevo ciclo catalítico. Es importante resaltar que la reacción consiste en un sistema trifásico y ocurre sobre la superficie del catalizador (Pd/C) por lo que se requiere la adsorción de cada uno de los sustratos en un orden específico.¹⁰⁰



Esquema 50. Ciclo catalítico propuesto para la deshalogenación reductiva.

Para evitar la remoción simultánea del halógeno y entendiendo el papel que desempeña la amina libre en esta transformación, se añadieron a la mezcla de reacción algunos ácidos orgánicos (AcOH y TFA) con el fin de inhibir la captura del ácido HX formado y disminuir la velocidad de deshalogenación; no obstante, a pesar de los esfuerzos siempre se obtuvo el producto **6a** como único producto.

Empleando la metodología descrita anteriormente fue posible obtener tres *N(H)*-octahidroacridinas, todas ellas como aceites coloreados. Los datos espectroscópicos y espectrométricos de los compuestos sintetizados se resumen a continuación en las **Tablas 11-14**.

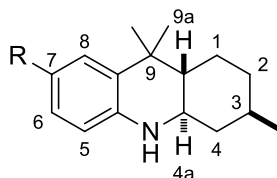
Tabla 11. Bandas de absorción IR (cm^{-1}) de las *N(H)*-OHAs sintetizadas.

Comp. <u>4</u>	ν (N-H)	ν (C-H)	ν (C-N)	Estado físico
a	3395	2948, 2921, 2864	1158	Aceite amarillo
c	3371	2945, 2927, 2865	1172	Aceite rojo
d	3399	2959, 2923, 2866	1171	Aceite rojo

Tabla 12. Iones y fragmentos más relevantes (IE, 70 eV) de las *N(H)*-OHAs sintetizadas.

Comp. <u>4</u>	M^+	$\Phi_1 [M-CH_3]^+$
a	229 (37)	214 (100)
c	259 (63)	244 (100)
d	247 (43)	232 (100)

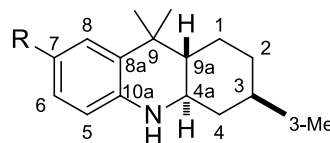
Tabla 13. Señales (ppm) de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) para **4a**, **4c** y **4d**.



Comp. 4	a	c	d
R	H	OMe	F

Comp.	1-H	2-H	3-H	3-Me	4-H	4a-H	5-H	6-H	7-H	8-H	9a-H	9-Me	9-Me	N-H
4a	1.17-1.25 (m) 1.86-1.94 (m)	1.00-1.15 (m) 1.78-1.85 (m)	1.49-1.62 (m)	0.98 (d) $J=6.6$ Hz	1.00-1.15 (m) 1.86-1.94 (m)	3.09 (td) $J=10.6$; 4.2 Hz	6.46 (dd) $J=7.9$; 1.1 Hz	6.98 (ddd) $J=7.9$; 7.2; 1.1 Hz	6.66 (td) $J=7.8$; 1.3 Hz	7.25 (dd) $J=7.9$; 1.5 Hz	1.21 (td) $J=12.5$; 3.0 Hz	1.12 (s)	1.35 (s)	3.49 (sa)
4c	1.15-1.23 (m) 1.83-1.93 (m)	0.93-1.02 (m) 1.76-1.83 (m)	1.46-1.59 (m)	0.95 (d) $J=6.6$ Hz	1.01-1.15 (m) 1.83-1.93 (m)	3.03 (td) $J=10.6$; 4.2 Hz	6.43 (d) $J=8.7$ Hz	6.60 (dd) $J=8.7$; 2.8 Hz	OMe 3.75 (s)	6.84 (d) $J=2.8$ Hz	1.27-1.34 (m)	1.12 (s)	1.32 (s)	3.28 (sa)
4d	1.12-1.23 (m) 1.83-1.92 (m)	0.93-1.08 (m) 1.76-1.83 (m)	1.47-1.59 (m)	0.96 (d) $J=6.8$ Hz	0.93-1.08 (m) 1.83-1.92 (m)	3.04 (td) $J=10.5$; 4.2 Hz	6.37 (dd) $J=8.7$; 5.0 Hz	6.67 (ddd) $J=8.7$; 8.1; 2.9 Hz	---	6.93 (dd) $J=10.7$; 2.9 Hz	1.24-1.31 (m)	1.09 (s)	1.30 (s)	3.32 (sa)

Tabla 14. Señales (ppm) de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) para **4a**, **4c** y **4d**.



Compuesto 4	a	c	d
R	H	OMe	F

Comp.	1-C	2-C	3-C	3-Me	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	Sust. 7	8-C	8a-C	9-C	9a-C	9-Me	9-Me	10a-C
4a	43.3	35.0	30.8	22.2	24.6	50.5	113.6	126.5	116.8	---	126.5	131.2	34.8	47.0	26.6	27.1	142.9
4c	43.2	35.0	30.8	22.2	24.7	50.6	112.1	114.6	151.7	55.8 (OMe)	113.0	132.9	35.1	47.1	27.0	27.3	137.1
4d	43.2	35.0	30.8	22.2	24.7	50.6	114,2 (d) 7.5 Hz	112.9 (d) J=22.2 Hz	155.6 (d) J=233.1 Hz	---	113.1 (d) J= 22.5 Hz	132.6 (d) J= 5.6 Hz	35.2	46.7	26.8	27.1	139.1

6.3. SÍNTESIS DE *TRANS* *N*-PROPARGIL OCTAHIDROACRIDINAS COMO SUSTRATOS VERSÁTILES EN LA CONSTRUCCIÓN DE NUEVAS ENTIDADES MOLECULARES

Con base en los resultados preliminares (**Tabla 2**, entrada 4) se observó que la preparación de *N*-propargil octahidroacridinas también puede llevarse a cabo de manera diastereoselectiva. En este sentido se exploraron otros catalizadores (**Tabla 15**) que pudieran generar el producto de interés con mayor rendimiento empleando en todos los casos acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente.

Tabla 15. Evaluación de algunos catalizadores en la preparación de *N*-propargil octahidroacridinas.

Entrada	Catalizador	Cantidad	Rendimiento [%]	Relación <i>cis:trans</i>
1	BiCl ₃	10 mol%	84	10:90
2	BiCl ₃	5 mol%	60	10:90
3	BiCl ₃	3 mol%	55	10:90
4	InCl ₃	10 mol%	82	10:90
5	p-TsOH	1 eq.	30	10:90
6	HCl 2N	1 eq.	9	10:90

Se evidencia claramente que el uso de BiCl₃ en concentración de 10 mol% (**Tabla 15**, entrada 1) da acceso al heterociclo de interés con el mejor rendimiento. Se observa también que los ácidos de Lewis permiten la formación más efectiva del intermediario catiónico comparados con los ácidos de Brönsted. Además, el monitoreo de los crudos de reacción mediante CG-FID permite apreciar que se genera menor cantidad de productos secundarios cuando se utilizan ácidos de Lewis (**Figura 24**) como catalizador. La relación diastereomérica fue semejante en

todos los casos lo cual nuevamente constituye evidencia que el catalizador no tiene efecto sobre la relación *cis/trans* de las octahidroacridinas sintetizadas.

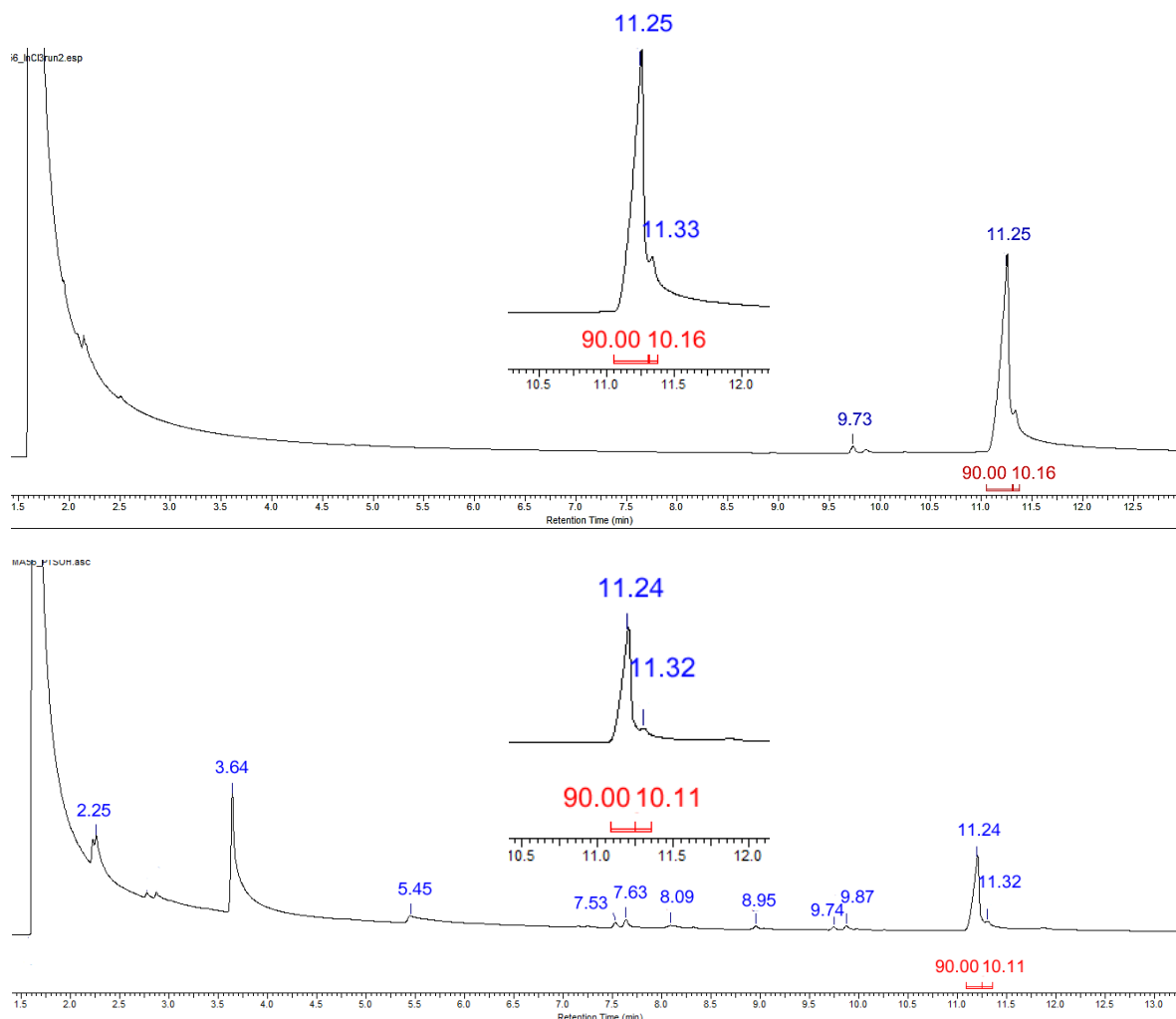
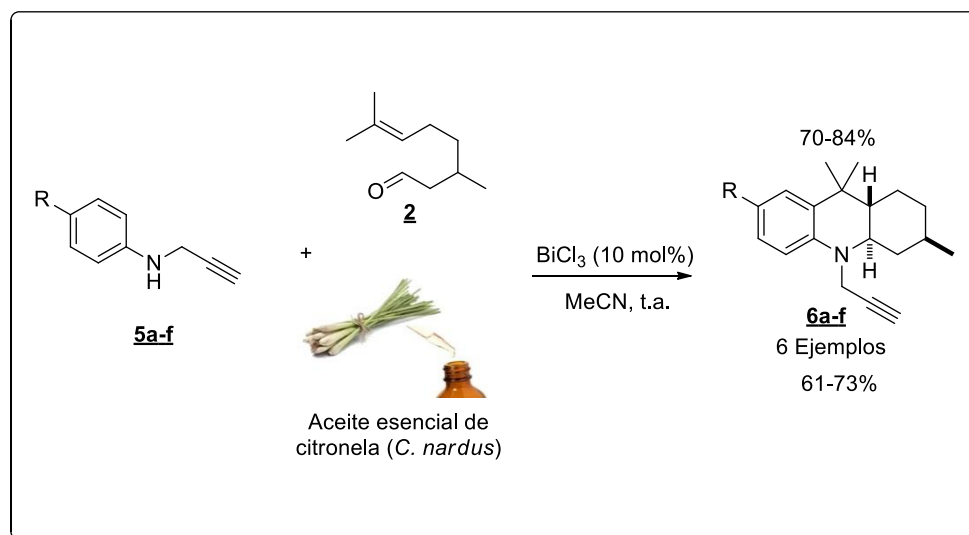


Figura 24. Cromatogramas comparativos del crudo de reacción empleando InCl_3 (arriba) y $p\text{-TsOH}$ (abajo) como catalizadores.

A partir de la metodología establecida anteriormente, se preparó una serie de seis *trans* *N*-propargil octahidroacridinas a partir de ($\pm$)-citronelal y el aceite esencial de citronela (**Esquema 51**). Los resultados se muestran a continuación en la **Tabla 16**.



Esquema 51. Esquema general de síntesis de las *N*-propargil octahidroacridinas **6a-f**.

Tabla 16. Resultados obtenidos en la preparación de las *N*-propargil octahidroacridinas **6a-f**.

Entrada	Comp. 6	R	(±)-citronelal		Aceite esencial		<i>cis/trans</i>
			Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a	
1	a	H	4.0	70	4.5	63	22:78
2	b	Me	3.0	72	4.0	73	10:90
3	c	OMe	3.0	84	4.0	60	10:90
4	d	F	4.0	84	5.0	69	20:80
5	e	Cl	4.0	74	5.0	61	9:91
6	f	Br	3.5	73	4.5	63	9:91

^aRendimiento del isómero *trans* posterior a C.C.

Nuevamente los sólidos obtenidos como producto de reacción, una vez purificados mediante cromatografía de columna y recrystalizados de éter de petróleo, muestran las señales IR (**Figura 25**) características del protón del alquino alrededor de 3300 cm^{-1} y la ausencia de señales propias de los sustratos como el enlace N-H de la amina y C=O del citronelal, evidenciándose la formación del heterociclo deseado. Un resumen de las principales bandas de cada compuesto se muestra a continuación en la **Tabla 17**.

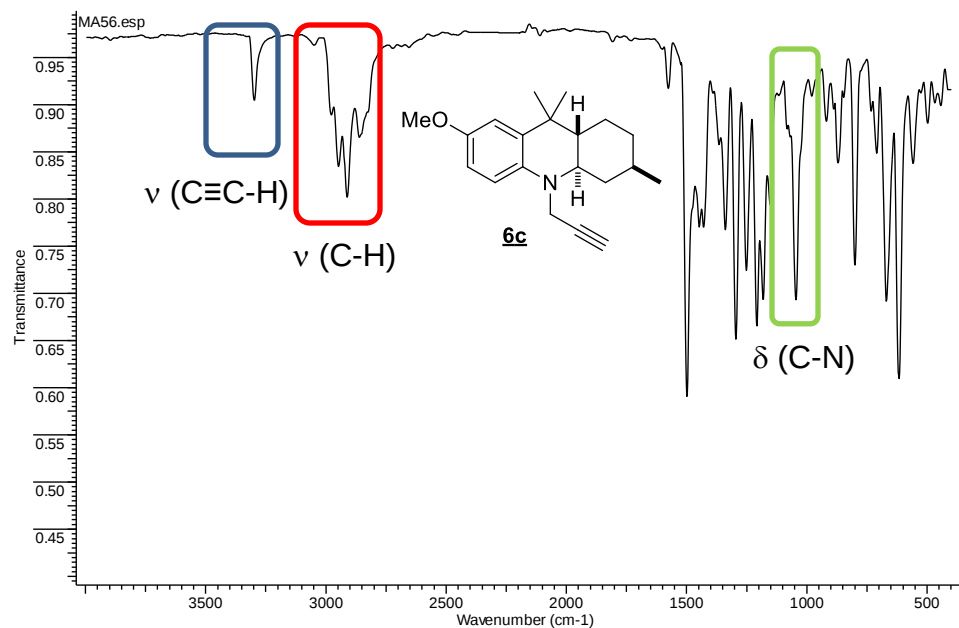


Figura 25. Espectro IR del compuesto **6c**

Tabla 17. Bandas de absorción IR características (cm⁻¹) y puntos de fusión de los compuestos **6a-f**.

Comp. 6	ν (C≡C-H)	ν (C-H)	ν (C-N)	P.f. (°C)
a	3264	2953, 2918, 2848	1130	71-72
b	3286	2947, 2929, 2864	1145	74-75
c	3398	2947, 2912, 2860	1151	74-75
d	3305	2939, 2910, 2869	1170	76-78
e	3279	2970, 2934, 2864	1123	69-70
f	3292	2947, 2912, 2862	1143	97-99

Estudios posteriores de espectrometría de masas (IE, 70 eV) permitieron corroborar la identidad de los compuestos sintetizados. En todos los casos se aprecia la señal característica del ion molecular así como las señales correspondientes a la pérdida de un metilo y el grupo propargilo (**Esquema 52**). En el espectro de masas de la **Figura 26**, se muestran las fragmentaciones del compuesto **6c**, evidenciándose las señales mencionadas anteriormente en m/z 297, 282 y 258 respectivamente.

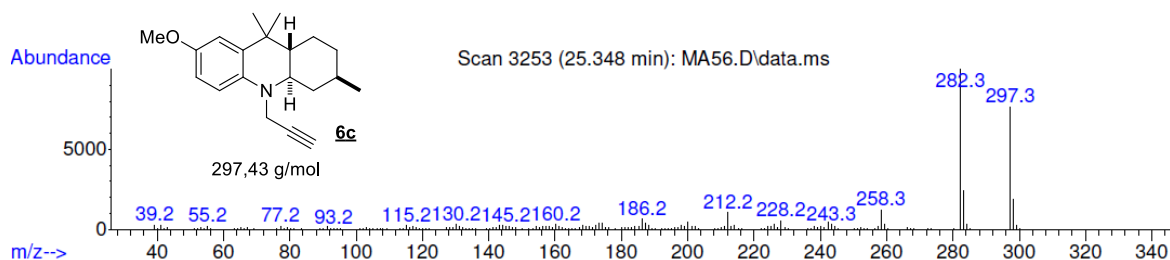
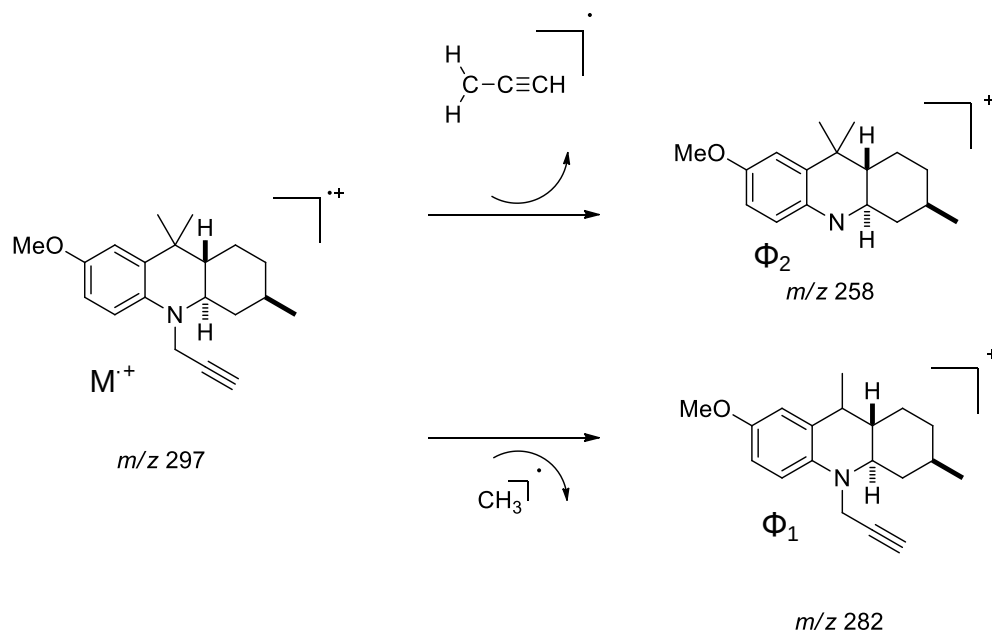


Figura 26. Espectro de masas del compuesto **6c**.



Esquema 52. Ruta de fragmentación propuesta para el compuesto **6c**.

Los datos espectrométricos más relevantes de toda la serie de compuestos sintetizados **6a-f** se resumen en la **Tabla 18**.

Tabla 18. Iones y fragmentos más relevantes (IE, 70 eV) de los compuestos **6a-f**.

Comp. 6	M^+	$\Phi_1 [\text{M}-\text{CH}_3]^+$	$\Phi_2 [\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3]^+$
a	267 (35)	252 (100)	228 (4)
b	281 (47)	266 (100)	242 (7)
c	297 (76)	282 (100)	258 (12)
d	285 (39)	270 (100)	246 (3)
e	301 (37)	286 (100)	262 (3)
f	347 (44)	330 (100)	308 (3)

El espectro de ^1H -RMN del compuesto **6c** (Figura 27) permitió establecer que su estructura corresponde únicamente al isómero *trans*. Allí se observa nuevamente la señal del protón H-4a en 2.99 ppm como un td con constantes de acoplamiento de 10.7 y 3.5 Hz, la cual está presente en toda la serie de compuestos **6a-f**. se aprecia también la señal del protón alquínico (2.16 ppm) como un triplete debido al acoplamiento débil ($J = 2.3$ Hz) con los protones metilénicos de este fragmento a cuatro enlaces de distancia. Todos los protones alifáticos de la octahidroacridina a campo alto están presentes en el espectro. Los datos espectroscópicos de ^1H -RMN se consignan en la **Tabla 19**.

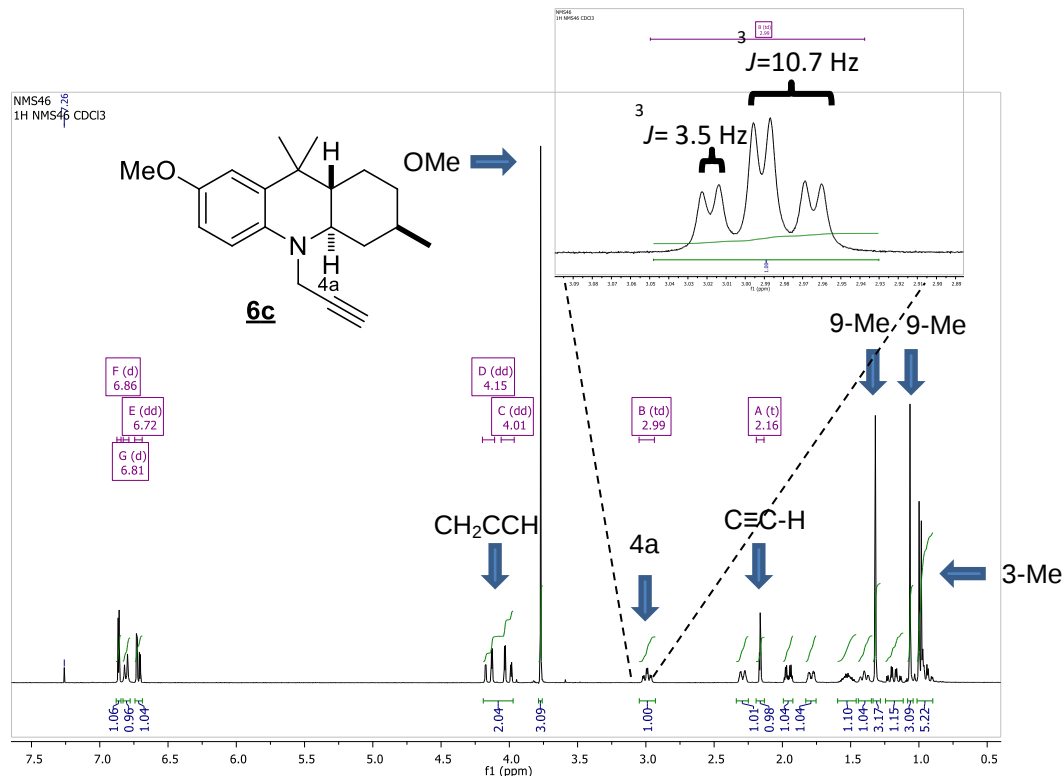


Figura 27. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **6c**.

Los espectros de ^{13}C -RMN (Figura 28) de todos los compuestos sintetizados permiten ver claramente las señales típicas de los carbonos del fragmento

propargílico aproximadamente en 71 y 81 ppm. La correcta asignación de señales en estos espectros se llevó a cabo nuevamente mediante comparación directa de los resultados de experimentos convencionales de ^{13}C y APT o DEPT-135, en los que se logró diferenciar los carbonos metílicos y metínicos de los metilénicos y cuaternarios. El número de señales en los espectros de toda la serie es consistente con el número de carbonos esperado en cada molécula. Para el compuesto **6d** se aprecian también los desdoblamientos originados por el átomo de flúor hasta con cuatro enlaces de distancia dentro del anillo aromático del heterociclo. Los datos de ^{13}C -RMN de la serie de compuestos se resumen en la **Tabla 20**.

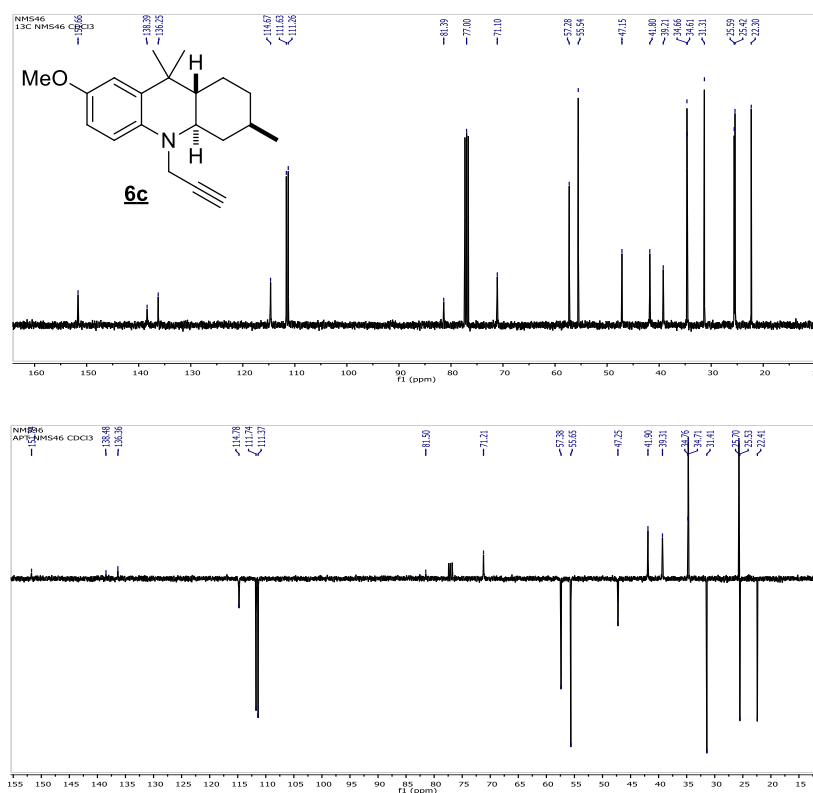
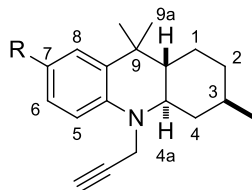


Figura 28. Espectro de ^{13}C -RMN y APT del compuesto **6c**.

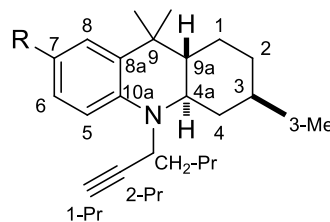
Tabla 19. Señales (ppm) de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de los compuestos **6a-f**.



Comp. 6	a	b	c	d	e	f
R	H	Me	OMe	F	Cl	Br

Comp.	1-H	2-H	3-H	3-Me	4-H	4a-H	5-H	6-H	7-H	8-H	9a-H	9-Me	9-Me	CH ₂ -CCH	C≡CH
6a	1.13-1.25 (m) 1.95-2.01 (m)	0.91-1.05 (m) 1.77-1.84 (m)	1.49-1.62 (m)	1.01 (d) J=6.6 Hz	0.91-1.05 (m) 2.30-2.36 (m)	3.03 (td) J=10.8; 3.5 Hz	6.87 (dd) J=8.2; 1.1 Hz	7.14 (ddd) J=8.3; 7.5; 1.1 Hz	6.74 (td) J=7.5; 1.1 Hz	7.25 (dd) J=7.5; 1.6 Hz	1.41 (td) J=11.4; 3.2 Hz	1.05 (s)	1.35 (s)	4.04 y 4.16 (d) J=18.4; 2.4 Hz	2.21 (t) J=2.4
6b	1.14-1.26 (m) 1.95-2.02 (m)	0.91-1.05 (m) 1.77-1.85 (m)	1.48-1.62 (m)	1.01 (d) J=6.7 Hz	0.91-1.01 (m) 1.94-2.03 (m)	3.04 (td) J=10.8; 3.4 Hz	6.79 (d) J=8.3 Hz	6.96 (ddd) J=8.3; 1.7; 0.6 Hz	Me 2.29 (s)	7.08 (d) J=1.6 Hz	1.41 (td) J=11.5; 3.2 Hz	1.07 (s)	1.35 (s)	4.04 y 4.17 (dd) J=18.4; 2.3 Hz	2.18 (t) J=2.3
6c	1.13-1.24 (m) 1.92-1.99 (m)	0.90-1.02 (m) 1.75-1.83 (m)	1.46-1.58 (m)	0.99 (d) J=6.6 Hz	0.90-1.02 (m) 2.26-2.32 (m)	2.99 (td) J=10.7; 3.5 Hz	6.81 (d) J=8.9 Hz	6.72 (dd) J=8.9; 2.9 Hz	OMe 3.77 (s)	6.86 (d) J=2.9 Hz	1.40 (td) J=11.2; 2.9 Hz	1.06 (s)	1.32 (s)	4.01 y 4.15 (dd) J=18.4; 2.6 Hz	2.16 (t) J=2.6 Hz
6d	1.12-1.23 (m) 1.91-1.99 (m)	0.89-1.01 (m) 1.75-1.83 (m)	1.46-1.59 (m)	0.99 (d) J=6.5 Hz	0.89-1.01 (m) 2.27-2.34 (m)	2.99 (td) J=10.8; 3.5 Hz	6.74-6.84 (m)	6.74-6.84 (m)	---	6.95 (dd) J=10.5; 2.9 Hz	1.37 (td) J=11.4; 3.0 Hz	1.03 (s)	1.30 (s)	4.00 y 4.13 (dd) J=18.4; 2.4 Hz	2.18 (t) J=2.4 Hz
6e	1.10-1.22 (m) 1.91-1.99 (m)	0.89-1.04 (m) 1.75-1.83 (m)	1.45-1.59 (m)	0.99 (d) J=6.6 Hz	0.89-1.04 (m) 2.28-2.34 (m)	3.01 (td) J=10.8; 3.5 Hz	6.75 (d) J=8.8 Hz	7.05 (dd) J=8.8; 2.5 Hz	---	7.16 (d) J=2.5 Hz	1.35 (td) J=11.2; 3.0 Hz	1.01 (s)	1.31 (s)	3.99 y 4.12 (d) J=18.4; 2.4 Hz	2.19 (t) J=2.4 Hz
6f	1.09-1.20 (m) 1.90-1.97 (m)	0.87-1.05 (m) 1.75-1.83 (m)	1.45-1.60 (m)	0.98 (d) J=6.6 Hz	0.87-1.05 (m) 2.27-2.34 (m)	3.00 (td) J=10.8; 3.5 Hz	6.70 (d) J=8.7 Hz	7.18 (dd) J=8.7; 2.4 Hz	---	7.28 (d) J=2.4 Hz	1.34 (td) J=11.5; 3.0 Hz	1.00 (s)	1.29 (s)	3.98 y 4.10 (dd) J=18.4; 2.4 Hz	2.20 (t) J=2.4 Hz

Tabla 20. Señales (ppm) de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de los compuestos **6a-f**.



Comp. 6	a	b	c	d	e	f
R	H	Me	OMe	F	Cl	Br

Núcleo OHA																	
Comp.	1-C	2-C	3-C	3-Me	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	Sust. 7	8-C	8a-C	9-C	9a-C	9-Me	9-Me	10a-C
6a	41.9	34.7	31.4	22.3	25.5	57.9	113.4	124.4	117.2	---	126.9	134.3	34.4	47.2	25.1	25.1	144.2
6b	41.8	34.7	31.4	22.3	25.6	57.4	113.7	125.3	126.2	20.64 (Me)	127.3	134.4	34.3	47.3	25.3	25.4	141.8
6c	41.8	34.6	31.3	22.3	25.6	57.3	114.7	111.3	151.7	55.54 (OMe)	111.6	138.4	34.7	47.1	25.4	25.4	136.2
6d	41.8	34.6	31.3	22.3	25.5	57.6	114.4 (d) $J=7.7$ Hz	111.4 (d) $J=22.7$ Hz	155.7 (d) $J=234.3$ Hz	---	112.95(d) $J=21.9$ Hz	136.3	34.7	47.1	25.1	25.2	140.5
6e	41.8	34.6	31.4	22.2	25.5	57.8	114.6	124.5	122.0	---	126.5	136.1	34.6	47.1	24.8	25.0	142.8
6f	41.7	34.6	31.4	22.2	25.5	57.9	115.0	127.3	109.3	---	129.5	136.6	34.6	47.0	24.8	24.9	143.2

Fragmento propargilo			
Comp.	1-Pr	2-Pr	CH ₂ -Pr
6a	71.1	81.5	38.9
6b	71.0	81.5	38.8
6c	71.1	81.4	39.2
6d	71.2	81.2	39.2
6e	71.4	81.0	38.8
6f	71.4	81.0	38.7

La caracterización del compuesto **6b** mediante difracción de rayos X de monocristal (**Figura 29**) mostró nuevamente la configuración *trans* en la fusión del anillo. Este compuesto en particular, cristaliza en un sistema ortorrómbico con grupo espacial $P2_12_12_1$ (N° 19) observándose nuevamente los enantiómeros 3*S*,4*aS*,9*aR* y 3*R*,4*aR*,9*aS* de la octahidroacridina en cuestión. La celda unidad está compuesta por cuatro moléculas y el volumen de celda es de 1673.6 Å³ (datos cristalográficos complementarios en anexos). La evidencia cristalográfica permite concluir que la estereoquímica del producto final es independiente del tipo de grupo sustituyente en la anilina de partida, lo cuál soporta el mecanismo propuesto anteriormente en el **Esquema 47**.

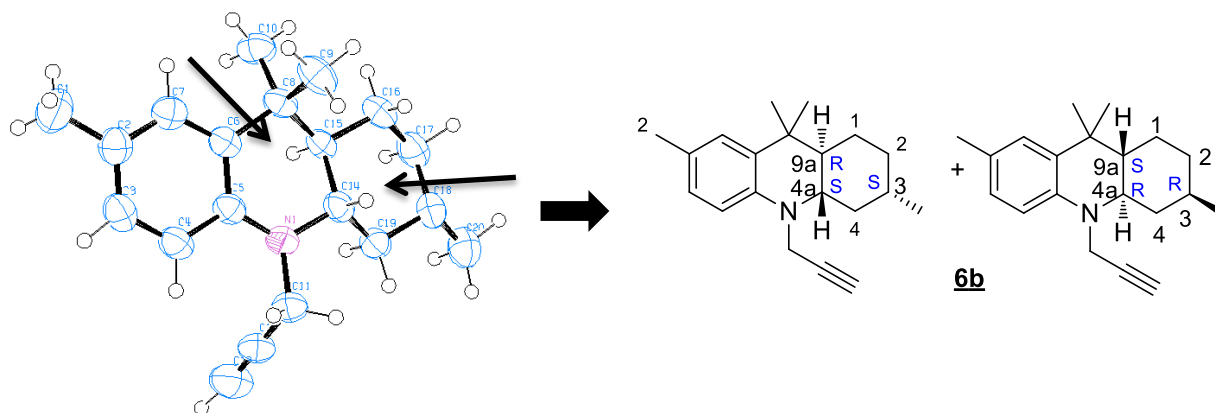


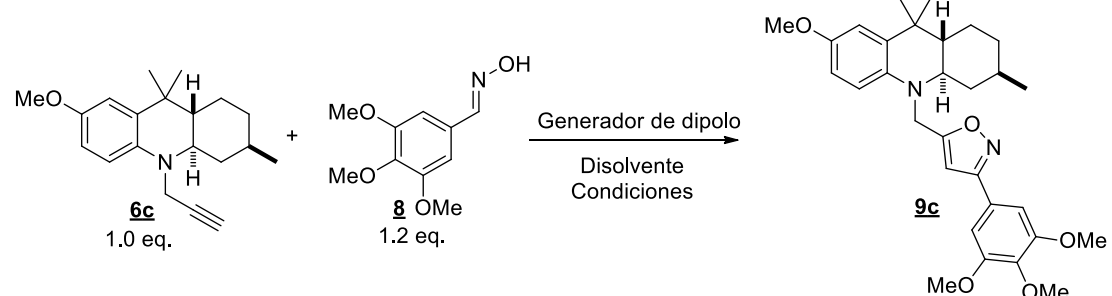
Figura 29. Diagrama ORTEP del compuesto **6b** y la representación esquemática de los enantiómeros sintetizados.

6.4. SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES MEDIANTE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR

6.4.1. Híbridos de Octahidroacridina-Isoxazol

Para dar continuidad con el último objetivo de síntesis de esta investigación, se empleó la reacción 1,3-dipolar entre las *N*-propargil octahidroacridinas **6a-f** y oximas derivadas de un aldehído aromático. Como aproximación inicial para extender la química de las OHAs se llevaron a cabo experimentos entre la oxima derivada del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **8** y la OHA **6c** empleando diferentes formas para generar el dipolo así como diversas condiciones de reacción. Los experimentos llevados a cabo se resumen a continuación en la **Tabla 21**.

Tabla 21. Experimentos preliminares para la formación de híbridos moleculares.

				
Entrada	Generador de dipolo	Disolvente	Temperatura	Rendimiento
1	Cloramina-T	Etanol	Reflujo	9%
2	1-Clorobenzotriazol	CH ₂ Cl ₂	t.a.	<5%
3	<i>N</i> -Clorosuccinimida	DMF	90°C	12%
4	Hg(OAc) ₂	Etanol	Reflujo	22%
5	NaOCl (aq)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	70%*

*Rendimiento total de mezcla de productos

Los rendimientos encontrados para esta reacción no son muy elevados, en comparación con el uso de NaOCl acuoso (**Tabla 21**, entrada 5), cuyo rendimiento total es del 70%. En ninguno de los casos se observó la existencia simultánea de los correspondientes regioisómeros 3,5-isoxazol y 3,4-isoxazol a pesar de la posibilidad de formación de esta mezcla, bajo estas condiciones. Existen dos factores que influyen en la preferencia de uno de los dos regioisómeros: los

valores de coeficiente de orbital molecular de frontera del dipolo y el dipolarófilo y algunas interacciones estéricas que puedan interferir en la correcta disposición espacial del estado de transición. En este caso, en la estructura de los sustratos empleados no existen grupos significativamente electroattractores o electrodonadores que modifiquen de manera importante los valores de energía de los orbitales de frontera de los centros reactivos. Sin embargo, los grupos unidos a estos pueden considerarse lo suficientemente grandes como para generar interacciones estéricas que determinen una disposición preferencial del estado de transición tal como puede apreciarse en la **Figura 30**.

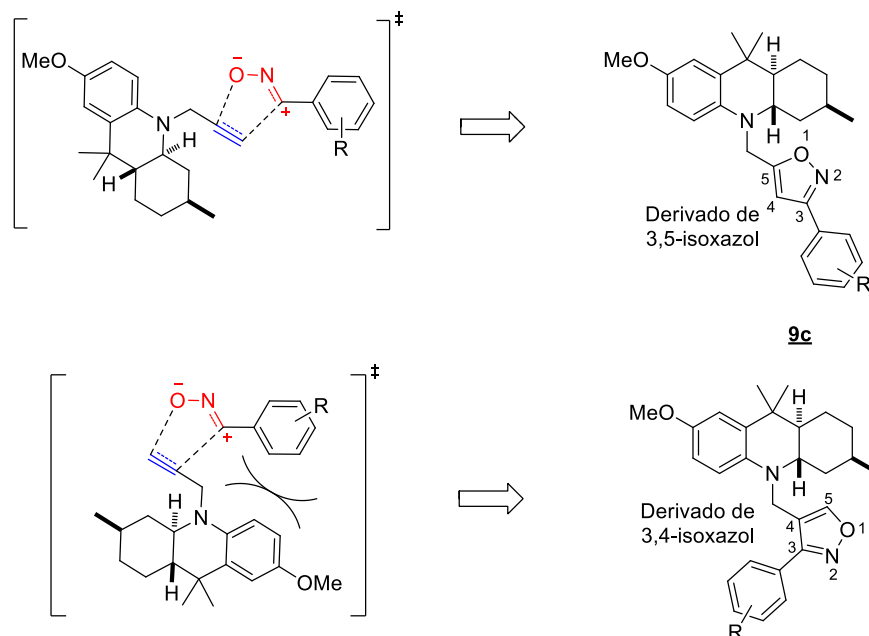


Figura 30. Posibles estados de transición en la formación de los regioisómeros de los isoxazoles.

Los resultados obtenidos cuando se empleó hipoclorito de sodio acuoso como generador de dipolo resaltan entre los demás experimentos. Para descartar desde un principio que la mezcla de productos obtenida se tratara del par de regioisómeros y comprobar que el compuesto de interés se encontrara allí antes de iniciar su separación mediante cromatografía de columna, ya que los valores de R_f fueron muy cercanos, se realizó un análisis mediante espectrometría de masas

MALDI-TOF haciendo incidir el láser directamente sobre el punto de cada compuesto en la lámina de cromatografía de capa delgada. Allí, se encontró que sólo el punto inferior mostraba con elevada intensidad la señal correspondiente a la masa del híbrido deseado en m/z 506 (**Figura 31**).

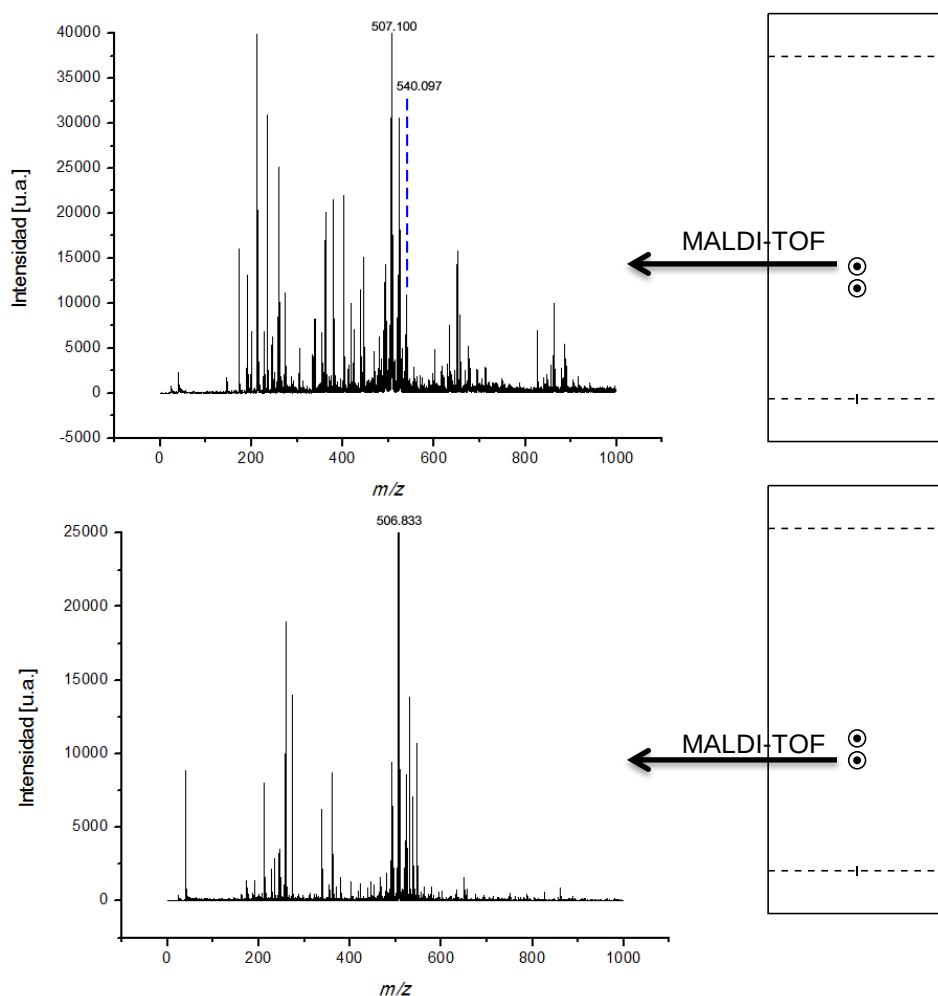


Figura 31. Espectros de masas MALDI-TOF de los productos obtenidos.

El punto superior en la placa de cromatografía de capa delgada mostró una señal intensa en m/z 507 y una señal de poca intensidad en m/z 541 que corresponde a la masa del híbrido sustituyendo un átomo de hidrógeno por un átomo de cloro. Posterior a la respectiva purificación mediante cromatografía de columna se aislaron las correspondientes fracciones y se caracterizaron inicialmente mediante

espectroscopia IR. Los espectros obtenidos no mostraron diferencias significativas en sus bandas de absorción (**Figura 32**) por lo que se concluyó que contenían los mismos grupos funcionales. Se aprecia claramente la señal de tensión del enlace C=C del núcleo del isoxazol alrededor de 1580 cm^{-1} así como la banda de absorción característica de tensión del enlace C-O del mismo núcleo alrededor de 1130 cm^{-1} .

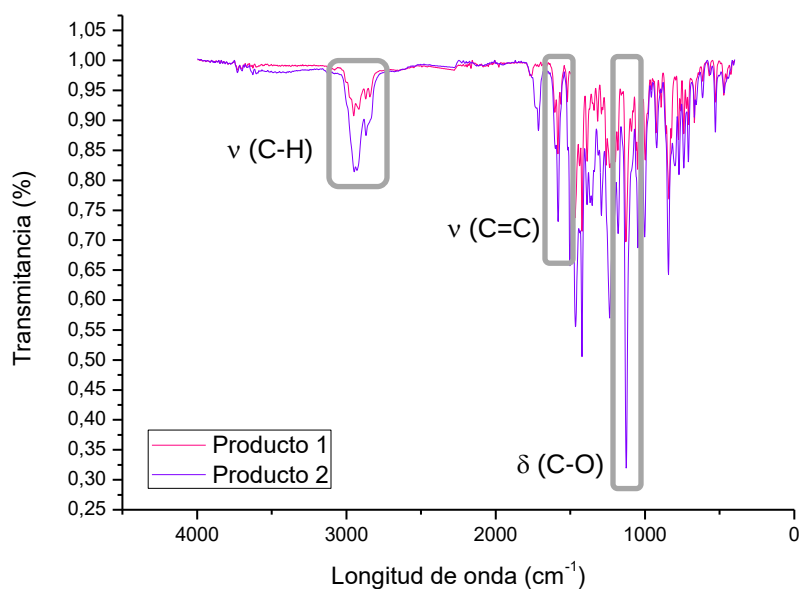


Figura 32. Comparación de los espectros IR de los productos de reacción.

Un subsecuente análisis mediante espectrometría de masas ESI-IT (debido a su elevada masa molecular), en modo positivo, de las fracciones purificadas permitió corroborar que la primera fracción eluida corresponde al producto de sustitución con un átomo de cloro debido a la presencia de la señal del ión molecular $[M]^+$ en m/z 541 (**Figura 33**). Ésta, a su vez, parece fragmentarse perdiendo un átomo de cloro y formando un aducto con un protón en la señal $[M-\text{Cl}+\text{H}]^+$ en m/z 506. Adicionalmente, se observa el aducto $[M+\text{Na}]^+$ en m/z 563.

El espectro de masas de la segunda fracción (**Figura 34**) muestra el ion molecular $[M]^+$ en m/z 506 así como el aducto $[M+Na]^+$ y $[2M+Na]^+$ en valores de m/z de 529 y 1035 respectivamente, corroborando que este compuesto se trata del híbrido molecular deseado. En ninguno de los espectros se muestra con notoria intensidad la señal correspondiente al aducto $[M+H]^+$. Este fenómeno ocurre probablemente debido a ionización electroquímica de la molécula durante la exposición a la diferencia de potencial del capilar (3-5 kV) durante el proceso de nebulización en el electrospray dando origen a la señal observada experimentalmente $[M]^+$.^{101,102}

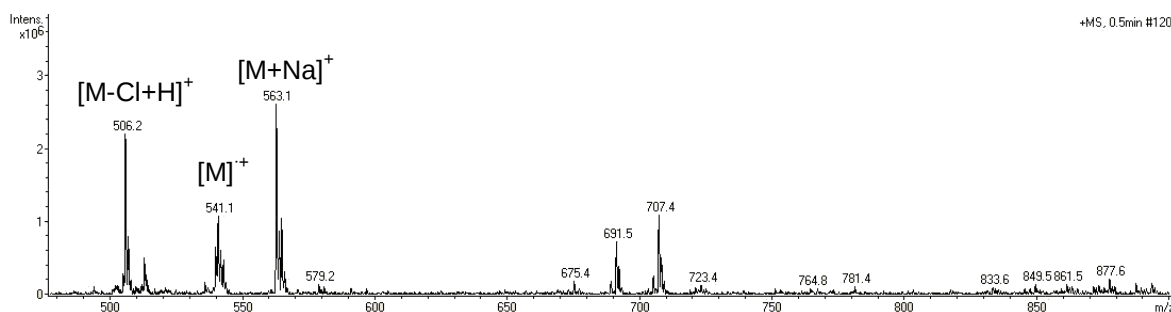


Figura 33. Espectro de masas ESI-IT de la primera fracción eluida.

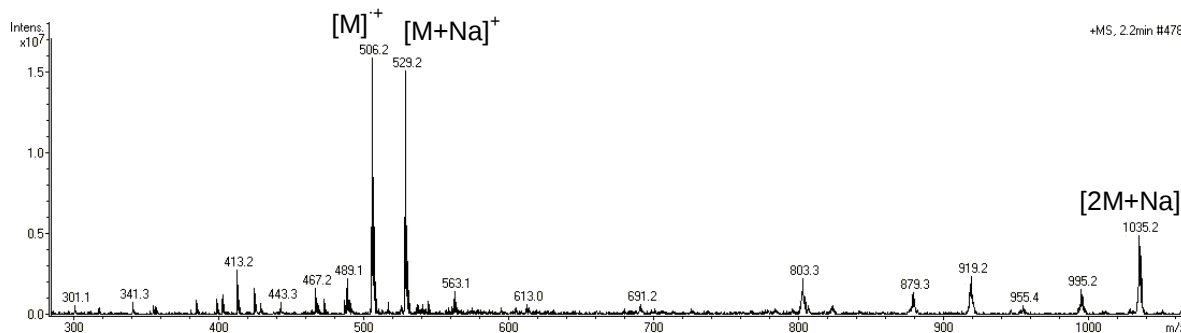


Figura 34. Espectro de masas ESI-IT de la segunda fracción eluida.

Para establecer inequívocamente la posición de sustitución del átomo de cloro sobre la molécula del híbrido octahidroacridina-isoxazol, se llevó a cabo la caracterización mediante RMN de las fracciones separadas. Se determinó para la primera fracción, mediante el espectro de ^1H -RMN, la ausencia de uno de los protones aromáticos pertenecientes al núcleo de la octahidroacridina, observándose únicamente dos señales con multiplicidad doblete y constantes de acoplamiento de 2,9 Hz, características de un acoplamiento *meta* en el anillo (**Figura 35**). Este hecho, junto a la evidencia provista por espectrometría de masas sugiere que ocurrió una sustitución del protón aromático en la posición C-5 de la octahidroacridina por un átomo de cloro.

Resalta también la posición del protón aromático del isoxazol en el espectro de ^1H -RMN alrededor de 6.20 ppm, sugiriendo que el heterociclo formado corresponde únicamente al regioisómero 3,5-disustituído. De igual manera, aparece nuevamente la señal característica del protón H-4a de la octahidroacridina (δ = 2.92 ppm, td, 10.9; 3.4 Hz) en la que se evidencia una conservación de la geometría *trans* en la fusión del anillo. Además, se observa claramente la señal singlete del protón del isoxazol en 6.14 ppm, la cual constituye evidencia de una exitosa cicloadición.

Igualmente, el análisis mediante ^1H -RMN (**Figura 36**) del segundo producto mostró que esta sustancia corresponde al híbrido octahidroacridina-isoxazol deseado, conclusión soportada en la presencia de las tres señales aromáticas de los protones de la OHA, la ausencia de señales tipo aldehído alrededor de 10.0 ppm y el singlete característico del protón del isoxazol 3,5-disustituído en 6.43 ppm. Estas señales pueden diferenciarse claramente a pesar de que este compuesto haya co-eluido con algunas impurezas.

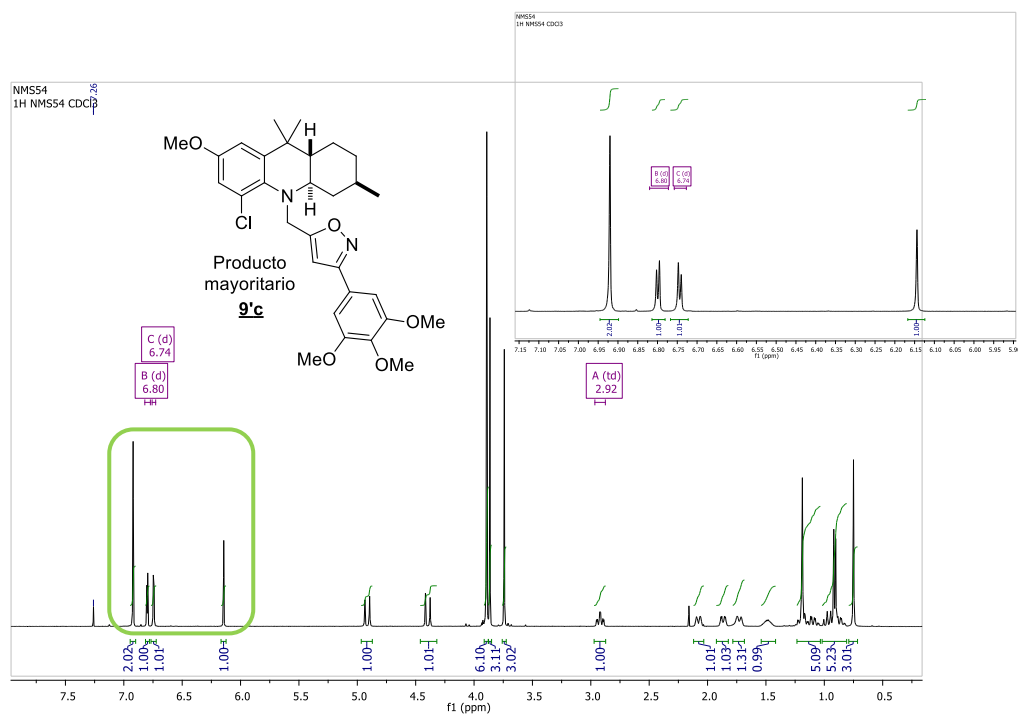


Figura 35. Espectro de ^1H -RMN del primer compuesto eluido de la reacción.
Ampliación en región aromática.

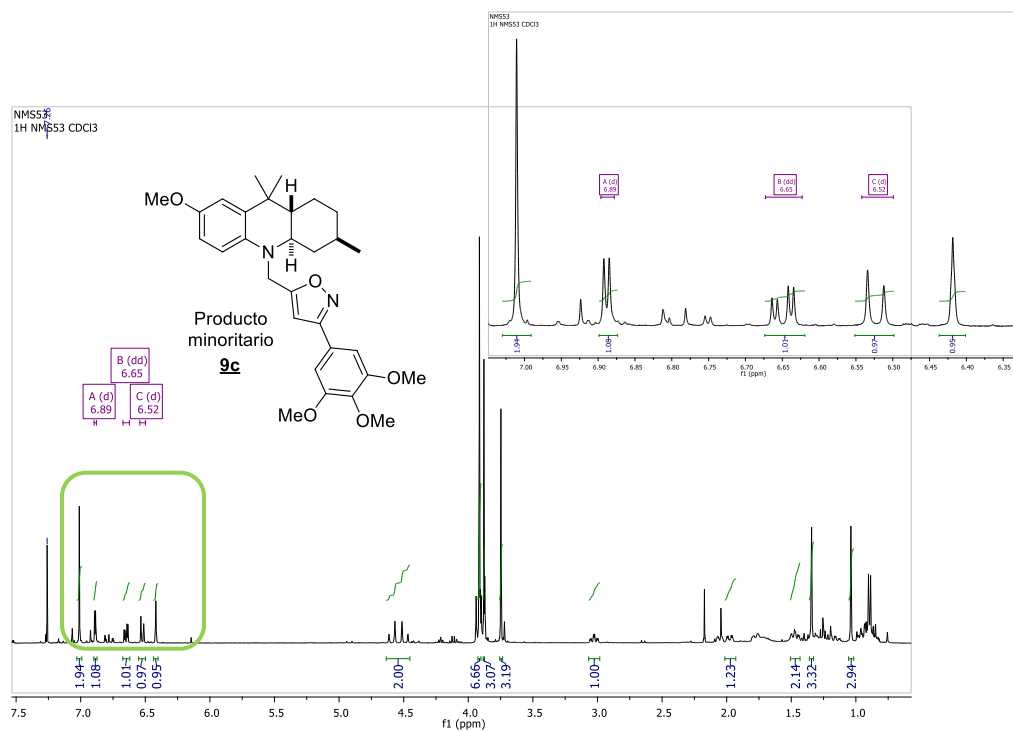
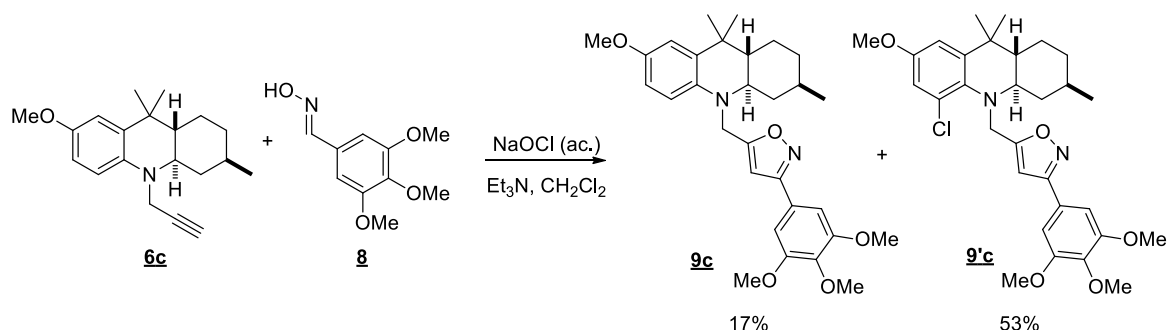


Figura 36. Espectro de ^1H -RMN del producto minoritario de la reacción.
Ampliación en región aromática.

Contemplando la evidencia experimental mostrada anteriormente, el **Esquema 53** muestra de manera global la reacción llevada a cabo. Para este caso en particular, el compuesto clorado corresponde al producto mayoritario de la reacción con un 53% de rendimiento.

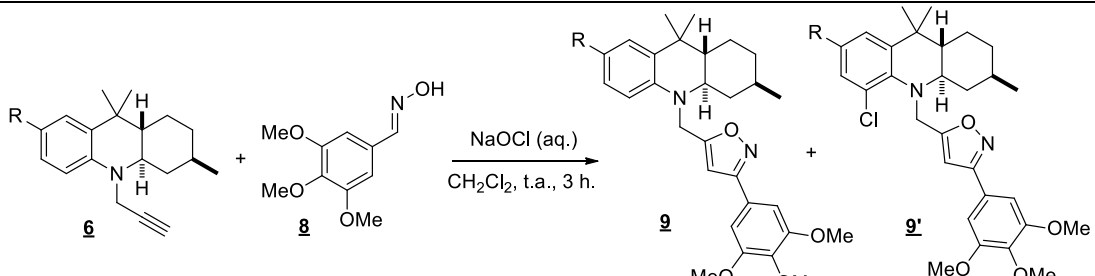


Esquema 53. Cicloadición 1,3-dipolar empleando NaOCl acuoso como generador de dipolo.

Continuando con el desarrollo de la propuesta de investigación y considerando los resultados obtenidos en la síntesis de los híbridos moleculares OHA-isoxazol empleando la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, se preparó una primera serie de compuestos empleando la oxima derivada del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **8** tal como se muestra en la **Tabla 22**.

En todos los casos se obtuvo mezcla de los dos híbridos **9** y **9'**, sin embargo posterior a cromatografía de columna fue posible aislar el compuesto mayoritario. Se evidencia también que la naturaleza del sustituyente sobre la octahidroacridina de partida parece influir en la formación de uno de los dos híbridos moleculares favoreciendo la sustitución por el átomo de cloro cuando hay grupos electrodonadores.

Tabla 22. Formación de híbridos moleculares a partir de la oxima **8** empleando NaOCl acuoso.

				
Entrada	Comp. 6	R	Híbrido 9 (%)	Híbrido 9' (%)
1	a	H	20	40 ^a
2	b	Me	10	62
3	c	OMe	17	53
4	d	F	63	23
5	e	Cl	64	7
6	f	Br	9	52

^aObtención del producto doblemente clorado.

Para el caso del compuesto **6a** (Tabla 22, entrada 1), el producto mayoritario de reacción **9'a** mostró una doble sustitución con átomos de cloro provenientes del medio de reacción. Esto se determinó a través del espectro de masas ESI-IT (Figura 37) en el que aparece la señal del compuesto di-cloro sustituido $[M]^+$ con $m/z = 545$ y el aducto $[M+Na]^+$ con $m/z = 567$. Igualmente se observa el aducto $[2M+Na]^+$ con una relación $m/z = 1113$. Las otras señales corresponden a fragmentaciones que involucran pérdidas del halógeno tales como $[M+Na-Cl]^+$ en $m/z = 533$ y $[M-Cl]^+$ en $m/z = 511$.

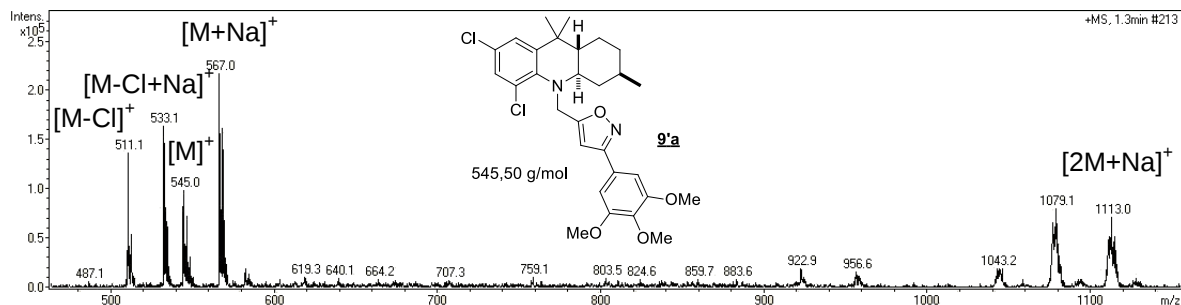
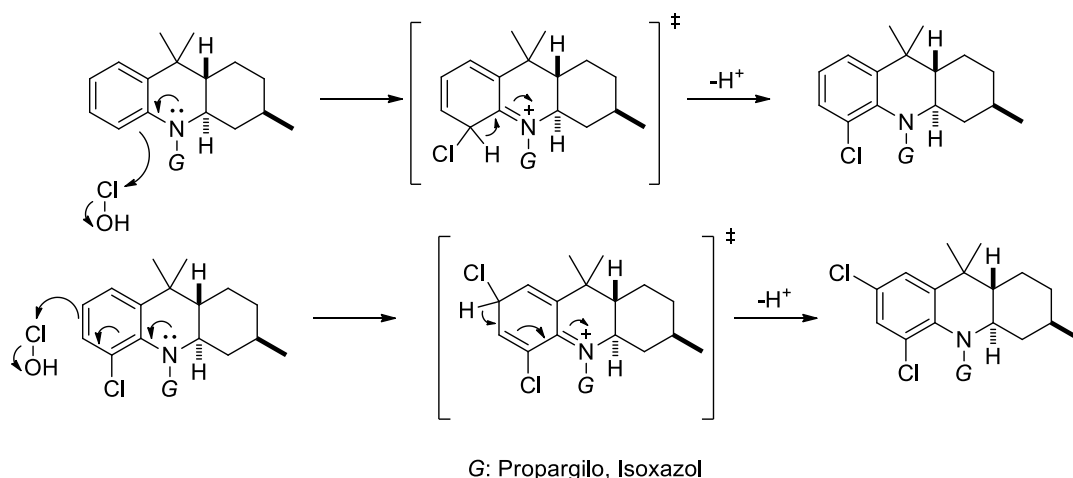


Figura 37. Espectro de masas ESI-IT del híbrido molecular **9'a**.

Se puede afirmar que los productos observados son el resultado de una cicloadición 1,3-dipolar y una posterior sustitución electrofílica aromática (**Esquema 54**) favorecida por las condiciones de reacción en la que el anillo aromático activado es capaz de atacar el ácido hipocloroso (HOCl) formado *in situ* mediante equilibrio acuoso. Este tipo de sustituciones han sido previamente reportadas en la literatura. Un ejemplo de ellas es el uso de hipoclorito de calcio acuoso como agente de cloración, obteniéndose anillos aromáticos clorados como productos bajo condiciones suaves a 0 °C.¹⁰³

Se propone que la formación de los productos clorados (comp. **9'**) transcurre a través de un mecanismo de sustitución electrofílica aromática (S_EAr) (**Esquema 54**) en el que el átomo de nitrógeno activa el anillo aromático y a su vez participa de la estabilización de la carga durante el estado de transición, facilitando la reacción con el ácido hipocloroso del medio en ausencia de catalizador. En este sentido y tal como se determinó experimentalmente, es posible la cloración sucesiva del núcleo octahidroacridínico bajo estas condiciones.



Esquema 54. Mecanismo de reacción propuesto para la cloración de los híbridos moleculares.

A continuación (**Tablas 23-26**) se describen las principales características espectroscópicas y espectrométricas de los híbridos moleculares OHA-isoxazol (productos mayoritarios) preparados mediante la metodología descrita anteriormente.

Tabla 23. Bandas de absorción IR características (cm^{-1}) y puntos de fusión de los compuestos **9a-f**.

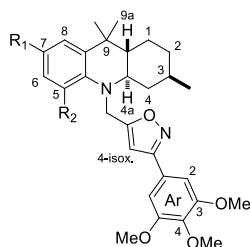
Comp. 9 y 9'	R ₁	R ₂	ν (C-H)	ν (C=C)	ν (C-O)	P.f. (°C)
a	Cl	Cl	2947, 2924, 2867	1581	1126	62-64
b	Me	Cl	2946, 2919, 2867	1581	1120	143-145
c	OMe	Cl	2950, 2916, 2841	1583	1128	140-142
d	F	H	2966, 2929, 2860	1583	1126	116-118
e	Cl	H	2964, 2929, 2862	1585	1126	141-143
f	Br	Cl	2946, 2930, 2867	1583	1129	119-121

Tabla 24. Principales señales espectrométricas (m/z) de los compuestos **9a-f**.

Comp. 9	R ₁	R ₂	[M] ⁺⁺	[M+Na] ⁺	[2M+Na] ⁺	Masa molar [g/mol]
a	Cl	Cl	545.0	567.0	1113.0	545.50
b	Me	Cl	525.1	547.1	1073.1	525.08
c	OMe	Cl	541.1	563.1	---	541.08
d	F	H	494.2	517.2	1011.2	494.60
e	Cl	H	511.2	534.1	---	511.05
f	Br	Cl	590.9	612.9	1203.9	589.95

*No se observó el ión correspondiente en el espectro de masas.

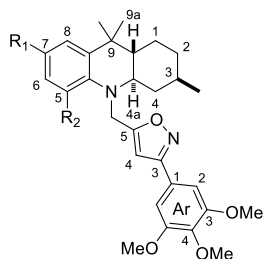
Tabla 25. Señales (ppm) de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de los compuestos **9a-f**.



Compuesto 9	a	b	c	d	e	f
R₁	Cl	Me	OMe	F	Cl	Br
R₂	Cl	Cl	Cl	H	H	Cl

Comp.	1-H	2-H	3-H	3-Me	4-H	4a-H	5-H	6-H	7-H	8-H	9a-H	9-Me	CH ₂ -Isox.	4-H Isox.	2-Ar	3-Ar OMe	4-Ar OMe
9a	0.84-1.03 (m) 2.14-2.20 (m)	0.84-1.03 (m) 1.72-1.79 (m)	1.45-1.57 (m)	0.95 (d) $J=6.5$ Hz	1.05-1.14 (m) 1.85-1.93 (m)	2.96 (td) $J=10.8$; 3.1 Hz	---	7.10 (d) $J=2.5$ Hz	---	7.21 (d) $J=2.5$ Hz	1.42-1.49 (m)	0.75 y 1.20 (s)	4.44 y 5.09 (d) $J=16.2$ Hz	6.13 (s)	6.91 (s)	3.90 (s)	3.87 (s)
9b	0.83-0.99 (m) 2.09-2.15 (m)	0.83-0.99 (m) 1.70-1.78 (m)	1.44-1.56 (m)	0.93 (d) $J=6.5$ Hz	1.04-1.16 (m) 1.85-1.91 (m)	2.94 (td) $J=10.9$; 3.4 Hz	---	6.94 (d) $J=2.1$ Hz	Me 2.24 (s)	7.04 (d) $J=2.1$ Hz	1.15-1.23 (m)	0.76 y 1.21 (s)	4.44 y 5.01 (d) $J=16.2$ Hz	6.13 (s)	6.92 (s)	3.89 (s)	3.87 (s)
9c	0.81-1.02 (m) 2.04-2.10 (m)	0.81-1.02 (m) 1.69-1.77 (m)	1.42-1.54 (m)	0.91 (d) $J=6.5$ Hz	1.04-1.15 (m) 1.83-1.90 (m)	2.92 (td) $J=10.9$; 3.4 Hz	---	6.74 (d) $J=2.9$ Hz	OMe 3.74 (s)	6.80 (d) $J=2.9$ Hz	1.15-1.23 (m)	0.75 y 1.23 (s)	4.40 y 4.91 (d) $J=16.2$ Hz	6.14 (s)	6.92 (s)	3.89 (s)	3.86 (s)
9d	0.88-1.01 (m) 2.05-2.13 (m)	0.88-1.01 (m) 1.75-1.82 (m)	1.44-1.55 (m)	0.91 (d) $J=6.6$ Hz	1.12-1.23 (m) 1.94-2.01 (m)	3.04 (td) $J=10.8$; 3.4 Hz	6.51 (dd) $J=9.0$; 4.8 Hz	6.75 (ddd) $J=9.0$; 7.8; 3.0 Hz	---	6.97 (dd) $J=10.4$; 3.0 Hz	1.42-1.49 (m)	1.03 y 1.32 (s)	4.50 y 4.62 (d) $J=18.5$ Hz	6.39 (s)	7.01 (s)	3.91 (s)	3.88 (s)
9e	0.88-1.03 (m) 2.06-2.13 (m)	0.88-1.03 (m) 1.75-1.83 (m)	1.42-1.55 (m)	0.91 (d) $J=6.6$ Hz	1.11-1.23 (m) 1.95-2.01 (m)	3.07 (td) $J=10.8$; 3.4 Hz	6.50 (d) $J=8.7$ Hz	6.98 (dd) $J=8.7$; 2.5 Hz	---	7.20 (d) $J=2.5$ Hz	1.42-1.49 (m)	1.02 y 1.33 (s)	4.51 y 4.63 (d) $J=18.3$ Hz	6.38 (s)	7.01 (s)	3.91 (s)	3.88 (s)
9f	0.84-1.02 (m) 2.15-2.21 (m)	0.84-1.02 (m) 1.72-1.80 (m)	1.45-1.58 (m)	0.95 (d) $J=6.5$ Hz	1.04-1.15 (m) 1.85-1.92 (m)	2.96 (td) $J=10.8$; 3.6 Hz	---	7.22 (d) $J=2.6$ Hz	---	7.35 (d) $J=2.6$ Hz	1.16-1.25 (m)	0.74 y 1.20 (s)	4.44 y 5.09 (d) $J=16.3$ Hz	6.12 (s)	6.91 (s)	3.90 (s)	3.87 (s)

Tabla 26. Señales (ppm) de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de los compuestos **9a-f**.



Compuesto 9	a	b	c	d	e	f
R₁	Cl	Me	OMe	F	Cl	Br
R₂	Cl	Cl	Cl	H	H	Cl

Núcleo OHA																	
Comp.	1-C	2-C	3-C	3-Me	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	Sust. 7	8-C	8a-C	9-C	9a-C	9-Me	9-Me	10a-C
9a	42.0	34.5	31.5	22.1	25.7	59.9	125.4	123.4	125.0	---	128.4	139.7	35.7	47.8	22.9	25.5	144.2
9b	42.3	34.7	31.6	22.2	25.8	60.0	124.6	123.9	129.2	20.5 (Me)	130.6	139.6	35.4	47.9	23.5	25.6	139.5
9c	42.3	34.5	31.5	22.1	25.8	59.9	125.3	110.4	153.6	55.5 (OMe)	113.0	135.7	35.6	47.6	23.3	25.6	139.4
9d	42.7	34.6	31.3	22.2	25.5	59.2	113.9 (d) $J=7.4\text{Hz}$	111.6 (d) $J=22.7\text{Hz}$	155.8 (d) $J=235.3\text{Hz}$	---	113.2 (d) $J=22.0\text{Hz}$	135.7	34.7	47.1	25.2	25.2	141.0
9e	42.5	34.5	31.3	22.1	25.4	59.0	114.1	124.8	122.3	---	126.7	135.6	34.6	47.0	25.0	25.0	143.2
9f	41.9	34.5	31.5	22.1	25.7	59.9	112.5	126.2	125.3	---	131.2	141.2	35.7	47.8	22.9	25.5	144.6

Fragmento isoxazol										
Comp.	CH ₂ - Isox.	3-Isox.	4-Isox.	5-Isox.	1-Ar	2-Ar	3-Ar	4-Ar	3-Ar OMe	4-Ar OMe
9a	46.0	162.1	101.6	170.2	124.3	104.0	153.6	140.8	56.3	60.9
9b	46.8	162.0	101.5	171.1	124.6	104.0	153.6	142.9	56.3	60.9
9c	47.0	161.6	101.5	171.1	124.5	103.8	153.4	153.6	56.2	60.9
9d	48.6	162.3	100.5	172.9	124.4	104.1	153.6	139.7	56.3	61.0
9e	47.7	162.2	100.5	172.4	124.3	104.0	153.6	139.6	56.3	60.9
9f	45.9	162.1	101.6	170.2	124.3	104.0	153.6	139.7	56.3	60.9

Para dar continuidad con la síntesis de nuevos isoxazoles, se llevó a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con diferentes oximas tal como se muestra en la **Figura 38**, evidenciándose también la formación de dos productos. No obstante, la disminución de la polaridad de la oxima hace que los compuestos obtenidos tengan un valor de R_f cada vez más cercano en cromatografía de capa delgada tal que su purificación se torna tediosa y muy poco efectiva al momento de aislar el producto mayoritario.

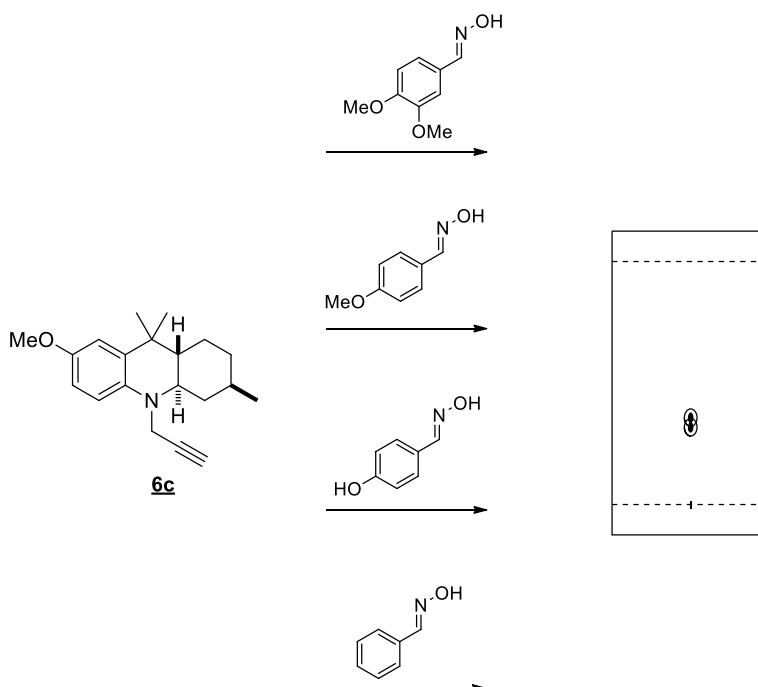
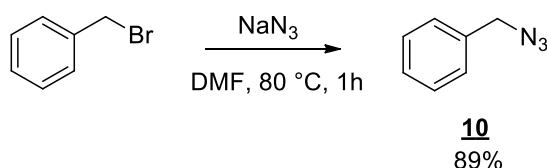


Figura 38. Localización promedio de las manchas de los productos de reacción en CCD empleando otras oximas.

Con el objetivo de superar el inconveniente anterior, se decidió modificar el tipo de compuesto que actúa como dipolo con el fin de orientar la síntesis hacia la formación de un único producto empleando igualmente la cicloadición 1,3-dipolar.

6.4.2. Híbridos Octahidroacridina-1,2,3-triazol

Considerando las desventajas en cuanto a rendimientos, dificultad en la purificación y formación de varios productos cuando se llevó a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre las *N*-propargil OHA **6a-f** y oximas derivadas de aldehídos aromáticos, se decidió modificar el dipolo empleando otra sustancia de fácil acceso en el laboratorio: la bencil azida **10**. Esta azida se preparó mediante reacción del bromuro de bencilo con azida de sodio en dimetil formamida de acuerdo la reacción mostrada en el **Esquema 55**.¹⁰⁴



Esquema 55. Síntesis de bencil azida.

Posteriormente se decidió evaluar la síntesis de híbridos moleculares OHA-1,2,3-triazol a través de la cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre empleando diversos tipos de mezclas de disolventes hasta garantizar una completa solubilidad de los sustratos y una elevada conversión hacia el producto. Las cantidades de Cu(II) (como CuSO₄·5H₂O) así como del agente reductor ascorbato de sodio se mantuvieron constantes en 2.5 mol% y 10 mol% respectivamente. La **Tabla 27** muestra los experimentos llevados a cabo durante este proceso para permitir la reacción entre la correspondiente azida y la *N*-propargil OHA **6c**.

Tabla 27. Optimización de condiciones de reacción para la síntesis de híbridos OHA-1,2,3-triazol con respecto a la mezcla de disolventes.

COc1ccc2c(c1)[C@H]3CC[C@@H](C)[C@H](N2CC#C)C3 + c1ccccc1[N+]=[N-]
 $\xrightarrow[\text{Ascorbate de sodio (10\% mol), t.a. 12 h.}]{\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O (2.5\% mol)}}$
COc1ccc2c(c1)[C@H]3CC[C@@H](C)[C@H](N2CC#CC4=CN=CN4Cc5ccccc5)C3

6c **10** **11c**

Entrada	Disolventes	Otros aditivos	Rendimiento
1	t-BuOH/H ₂ O 1:1 ⁷⁴	---	N.R. [†]
2	t-BuOH/H ₂ O 9:1	---	16%
3	CH ₂ Cl ₂ ⁸⁰	Et ₃ N y AcOH (0.04 eq)	N.R. [‡]
4	CH ₂ Cl ₂	---	N.R.
5	MeOH/H ₂ O 4:1 ¹⁰⁵	---	24%
6	MeOH/H ₂ O/THF 6:1:4	---	75%
7	DMSO (60 °C) ¹⁰⁶	---	N.R. [‡]

[†] Solubilidad nula de la N-propargil OHA. [‡] Formación de múltiples productos.

Se comprobó que se requiere de una pequeña cantidad de agua en la mezcla para facilitar la reacción (**Tabla 27**, entradas 2, 5 y 6). Un exceso de esta impide la disolución de la OHA precursora en su totalidad (**Tabla 27**, entrada 1). También se evaluaron otros disolventes orgánicos como el diclorometano, el cual, cuando es empleado como único disolvente (**Tabla 27**, entrada 4) no permite solubilizar los catalizadores. El uso de aditivos ácido base (**Tabla 27**, entrada 3) facilita la disolución de los catalizadores, sin embargo estas condiciones parecen mediar otro tipo de reacciones secundarias observándose mezcla de diversos productos. Un incremento en la temperatura (**Tabla 27**, entrada 7) igualmente parece favorecer la descomposición de los sustratos y/o productos en la mezcla de reacción.

El uso de una mezcla metanol/agua como disolvente permite acceder al producto de interés con rendimientos bajos debido a que parte del sustrato no alcanza a solubilizarse (**Tabla 27**, entrada 5). Por esta razón, decidió agregarse THF a la mezcla para mejorar la solubilidad de la OHA obteniendo en este caso (**Tabla 27**,

entrada 6) los mejores rendimientos de reacción. Por esta razón se utilizó esta metodología para preparar otros ejemplos de híbridos octahidroacridina-1,2,3-triazol, cuyos resultados se muestran a continuación en la **Tabla 28**.

Tabla 28. Síntesis de nuevos híbridos OHA-1,2,3-triazol **11a-f**.

Comp. 11	R	Rendimiento (%)	Estado físico	p.f. (°C)
a	H	85	Sólido beige	94-96
b	Me	84	Sólido beige	85-87
c	OMe	75	Aceite naranja	---*
d	F	94	Sólido beige	92-94
e	Cl	75	Aceite amarillo	---*
f	Br	74	Aceite transparente	---*

*Aceite coloreado

Una vez purificados los productos **11a-f** mediante cromatografía flash, se evidencian rendimientos de reacción de buenos a excelentes. La caracterización preliminar de los híbridos OHA-1,2,3-triazol se llevó a cabo mediante espectroscopia IR. Las señales de absorción más relevantes del núcleo del 1,2,3-triazol se encuentran alrededor de 1500 cm^{-1} y 1450 cm^{-1} y corresponden a la tensión de los enlaces C=C y N=N de este núcleo heterocíclico, respectivamente. Así mismo, se observan dos señales de anillo aromático monosustituído características del grupo bencilo sobre el 1,2,3-triazol en 730 cm^{-1} y 700 cm^{-1} aproximadamente. A manera de ejemplo se muestra a continuación el espectro IR del compuesto **11b** (**Figura 39**). Las principales bandas de absorción IR de la serie de compuestos se resumen en la **Tabla 29**.

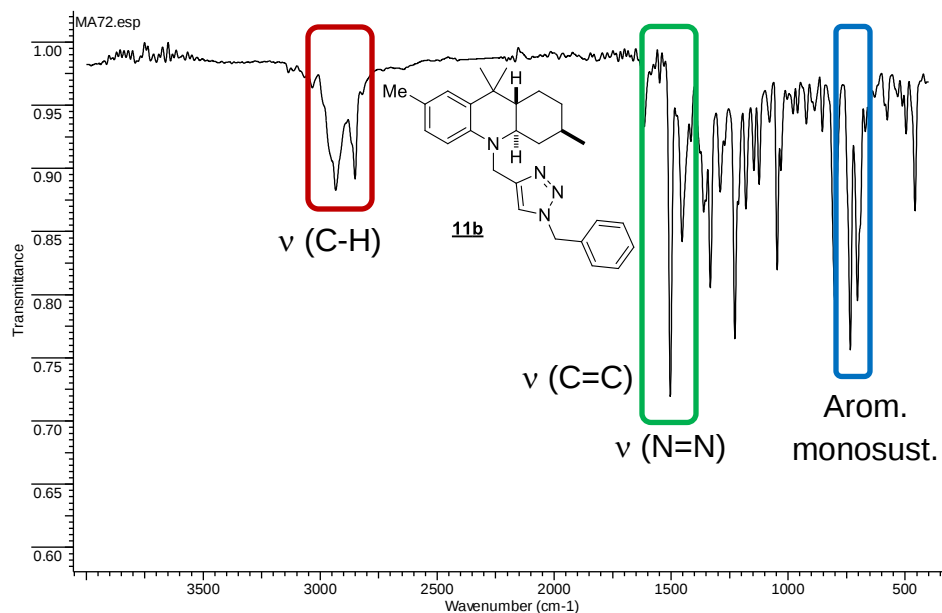


Figura 39. Espectro IR del compuesto **11b**.

Tabla 29. Bandas de absorción IR características (cm⁻¹) de los compuestos **11a-f**.

Comp. 11	ν (C-H)	ν (C=C) triazol	N=N triazol	Arom. monosust.
a	2955, 2912, 2849	1598	1496	742-703
b	2933, 2850	1503	1453	733-703
c	2946, 2923, 2865	1499	1454	730-707
d	2964, 2923, 2853	1498	1457	745-704
e	2948, 2923, 2866	1490	1454	728-706
f	2948, 2922, 2866	1490	1454	727-697

La caracterización mediante espectrometría de masas se llevó a cabo empleando ionización por electrospray. Se evidencia en todos los casos una mayor estabilidad de la molécula y los aductos formados comparados con los isoxazoles anteriormente preparados, ya que no se observan fragmentaciones secundarias de intensidad significativa y el aducto $[M+H]^+$ resalta claramente del espectro a excepción del compuesto **11e**. Se pueden apreciar claramente otras señales correspondientes a los aductos $[M+Na]^+$ y $[2M+Na]^+$ tal como se muestra en la **Figura 40**.

Figura 40. Los datos espectrométricos principales para los compuestos **11a-f** se resumen a continuación en la **Tabla 30**.

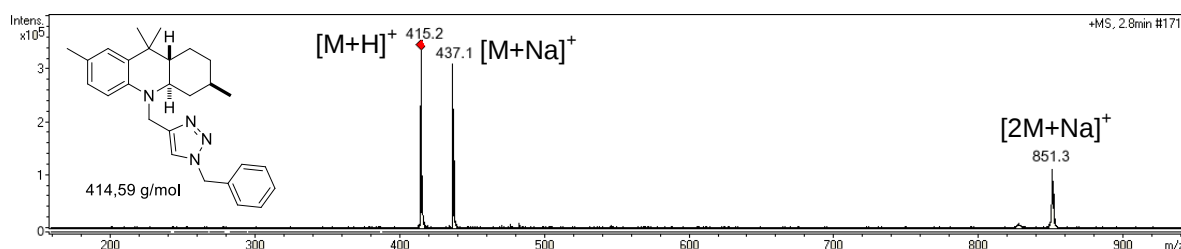


Figura 40. Espectro ESI-IT del compuesto **11b**.

Tabla 30. Resultados espectrométricos (m/z) principales de los compuestos **11a-f**.

Comp. 11	R	$[M+H]^+$	$[M+Na]^+$	$[2M+Na]^+$	Masa molar [g/mol]
a	Cl	401.2	423.2	823.3	400.56
b	Me	415.2	437.1	851.3	414.56
c	OMe	431.2	453.2	883.2	430.59
d	F	419.2	441.1	859.3	418.55
e	Cl	435.1*	457.1	893.2	435.00
f	Br	479.1	501.0	981.1	479.46

*Señal m/z de mayor intensidad para $[M]^+$

Continuando con la caracterización de estos híbridos moleculares, se llevaron a cabo experimentos de resonancia magnética nuclear. El espectro de ^1H -RMN (**Figura 41**) muestra que las señales del núcleo octahidroacridínico se mantienen intactas incluyendo el td alrededor de 3.0 ppm característico del protón H-4a para los compuestos **11a** y **11b**. Adicionalmente se aprecian dos señales correspondientes a los protones metilénicos del bencilo y el 1,2,3-triazol en 4.7 y 5.5 ppm, respectivamente. El protón del anillo triazólico aparece como un singulete en 7.3 ppm y constituye evidencia del éxito en la formación de este nuevo heterociclo en la molécula. Junto a estas señales aparecen los multipletes aromáticos típicos del grupo bencilo cuya integral ajusta correctamente a cinco protones.

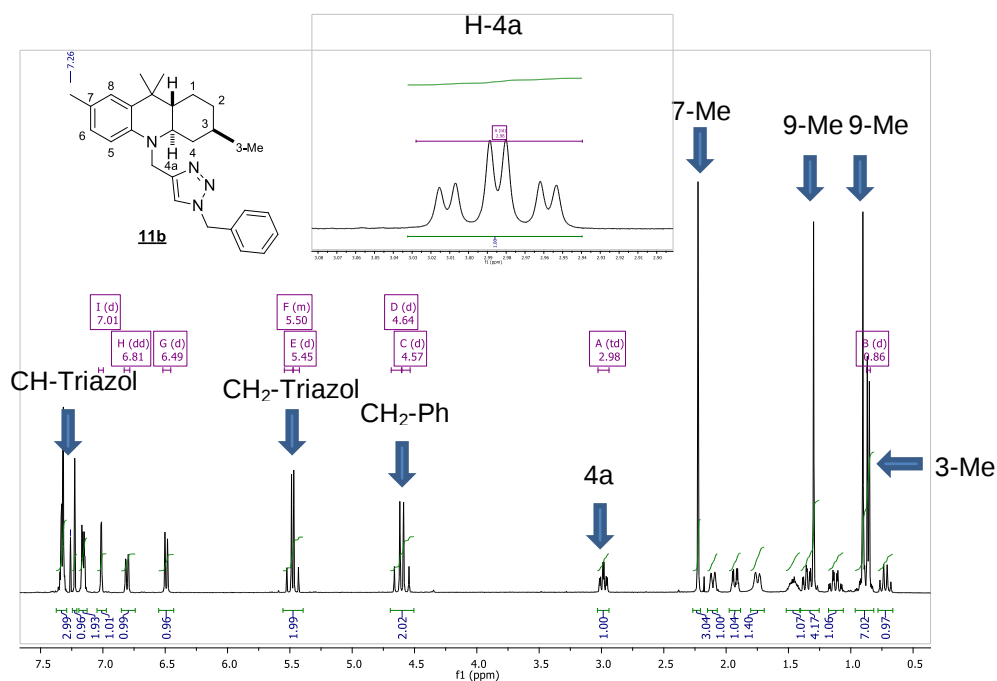


Figura 41. Espectro ^1H -RMN del compuesto **11b**.

Para los compuestos **11c-f** la señal correspondiente al protón H-4a no se observa como un td sino como un triplete ancho (ta) o singulete ancho (sa) (**Figura 42**) debido probablemente a un tiempo de relajación más largo que impide su resolución. A pesar de los esfuerzos en la homogenización del campo ajustando el shimming y el incremento en el número de scans, esta señal permaneció invariable. Las integrales ajustan exactamente a un protón y el desplazamiento químico y la constante aparente cercana a 10.7 Hz confirman que esta señal describe inequívocamente una fusión *trans* en el anillo de las octahidroacridinas.

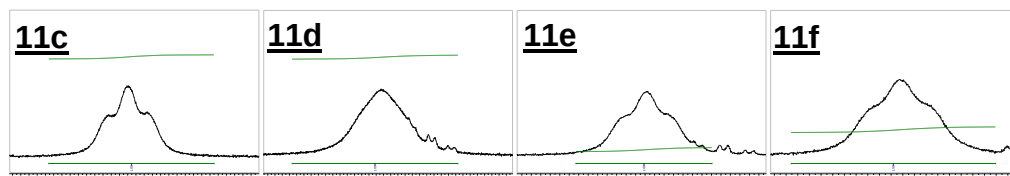


Figura 42. Ampliación en la señal H-4a de los compuestos **11c-f**.

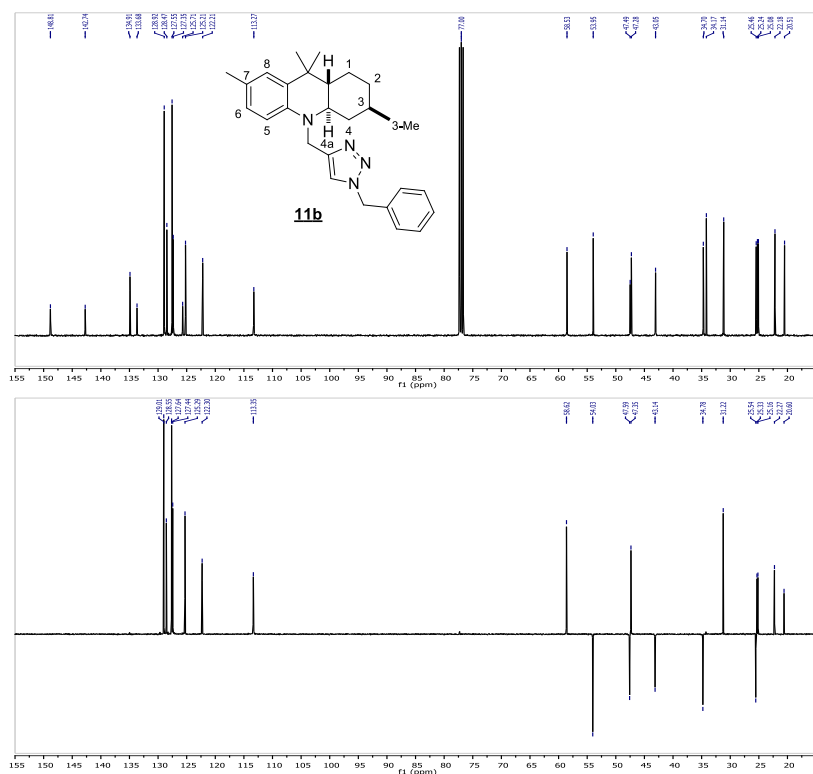
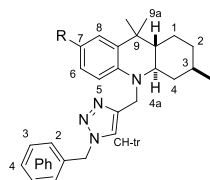


Figura 43. Espectro ^{13}C -RMN y DEPT-135 del compuesto **11b**.

Las características más relevantes del espectro de ^{13}C -RMN (**Figura 43**) de los derivados OHA-1,2,3-triazol es la desaparición de las señales del fragmento alquínico alrededor de 71 y 81 ppm, lo cual indica que la cicloadición 1,3-dipolar se llevó a cabo exitosamente. Adicional a esto, la aparición de dos nuevos carbonos en la región aromática pertenecientes al anillo del 1,2,3-triazol en 122.2 y 134.9 ppm constituyen evidencia de la transformación deseada. El espectro DEPT-135 facilitó la asignación de las señales a los correspondientes carbonos de la molécula. El resumen de la información espectral de resonancia magnética nuclear para los derivados **11a-f** se muestra a continuación en las **Tablas 31** y **32**.

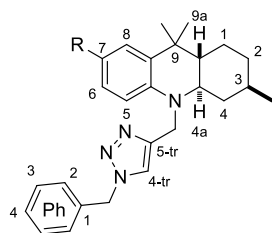
Tabla 31. Señales (ppm) de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de los compuestos **11a-f**.



Comp. 11	a	b	c	d	e	f
R	H	Me	OMe	F	Cl	Br

Comp.	1-H	2-H	3-H	3-Me	4-H	4a-H	5-H	6-H	7-H	8-H	9a-H	9-Me	CH-Triazol	CH ₂ -Triazol	CH ₂ -Ph	2-Ph	3,4-Ph
11a	0.72 (q) J=11.6 Hz 2.08- 2.15 (m)	0.82-0.93 (m) 1.71-1.79 (m)	1.41- 1.52 (m)	0.86 (d) J=6.6 Hz	1.07- 1.19 (m) 1.90- 1.97 (m)	3.02 (td) J=10.8; 3.4 Hz	6.58 (d) J=8.2 Hz	6.99 (td) J=8.3; 7.8; 1.6 Hz	6.65 (t) J=7.8 Hz	7.20 (dd) J=7.8; 1.6 Hz	1.37 (td) J=11.4; 3.1 Hz	0.91 y 1.31 (s)	7.24 (s)	5.45 y 5.51 (d) J=15.0 Hz	4.60 y 4.67 (d) J=17.4 Hz	7.14- 7.17 (m)	7.29- 7.36 (m)
11b	0.72 (q) J=11.7 Hz 2.07- 2.14 (m)	0.82-0.96 (m) 1.71-1.80 (m)	1.41- 1.52 (m)	0.86 (d) J=6.6 Hz	1.07- 1.18 (m) 1.89- 1.97 (m)	2.98 (td) J=10.7; 3.4 Hz	6.49 (d) J=8.2 Hz	6.81 (dd) J=8.2; 1.6 Hz	Me 2.23 (s)	7.01 (d) J=1.6 Hz	1.35 (td) J=11.2; 3.1 Hz	0.90 y 1.30 (s)	7.23 (s)	5.45 y 5.50 (d) J=15.0 Hz	4.57 y 4.64 (d) J=17.3 Hz	7.13- 7.18 (m)	7.30- 7.35 (m)
11c	0.72- 0.84 (m) 2.09- 2.16 (m)	0.84-0.94 (m) 1.69-1.78 (m)	1.40- 1.52 (m)	0.86 (d) J=6.5 Hz	1.05- 1.16 (m) 1.87- 1.94 (m)	2.96 (ta) J=10.6 Hz	6.57- 6.62 (m)	6.57- 6.62 (m)	OMe 3.72 (s)	6.79 (d) J=1.6 Hz	1.35 (td) J=11.2; 3.0 Hz	0.84 y 1.26 (s)	7.16 (s)	5.44 y 5.47 (d) J=15.1 Hz	4.55 y 4.62 (d) J=17.0 Hz	7.12- 7.15 (m)	7.28- 7.34 (m)
11d	0.73- 0.84 (m) 2.11- 2.22 (m)	0.84-0.96 (m) 1.70-1.78 (m)	1.41- 1.54 (m)	0.88 (d) J=6.5 Hz	1.05- 1.17 (m) 1.87- 1.95 (m)	3.05 (sa)	6.62- 6.75 (m)	6.62- 6.75 (m)	---	6.85- 6.91 (m)	1.30- 1.41 (m)	0.80 y 1.23 (s)	7.14 (s)	5.46 (s)	4.57 y 4.65 (d) J=17.0 Hz	7.11- 7.17 (m)	7.30- 7.35 (m)
11e	0.77- 0.84 (m) 2.12- 2.21 (m)	0.84-0.95 (m) 1.71-1.79 (m)	1.41- 1.53 (m)	0.88 (d) J=6.6 Hz	1.05- 1.17 (m) 1.87- 1.94 (m)	2.96 (ta) J=10.8 Hz	6.57- 6.71 (m)	6.94 (dd) J=8.7; 2.5 Hz	---	7.11 - 7.15 (m)	1.29- 1.39 (m)	0.81 y 1.24 (s)	7.16 (s)	5.46 (s)	4.58 y 4.66 (d) J=16.9 Hz	7.11- 7.15 (m)	7.30- 7.36 (m)
11f	0.83- 1.00 (m) 2.13- 2.23 (m)	0.83-1.00 (m) 1.71-1.79 (m)	1.42- 1.52 (m)	0.88 (d) J=6.5 Hz	1.05- 1.17 (m) 1.87- 1.94 (m)	2.96 (ta) J=10.7 Hz	6.62- 6.71 (m)	7.07- 7.14 (m)	---	7.25 (d) J=2.3 Hz	1.35 (td) J=11.2; 3.0 Hz	0.79 y 1.23 (s)	7.14 (s)	5.46 (s)	4.59 y 4.67 (d) J=16.7 Hz	7.07- 7.14 (m)	7.31- 7.36 (m)

Tabla 32. Señales (ppm) de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de los compuestos **11a-f**.



Comp. 11 R	a H	b Me	c OMe	d F	e Cl	f Br
----------------------	---------------	----------------	-----------------	---------------	----------------	----------------

Núcleo OHA																	
Comp.	1-C	2-C	3-C	3-Me	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	Sust. 7	8-C	8a-C	9-C	9a-C	9-Me	9-Me	10a-C
11a	43.1	34.8	31.3	22.2	25.5	58.7	113.2	127.0	116.9	---	124.5	133.8	34.3	47.3	25.1	25.2	145.1
11b	43.0	34.7	31.1	22.2	25.4	58.5	113.3	127.3	125.7	20.5 (Me)	125.2	133.7	34.2	47.3	25.1	25.2	142.7
11c	42.9	34.7	31.2	22.2	25.6	58.4	111.6	111.5	151.6	55.7 (OMe)	125.1	133.4	34.5	47.2	25.1	25.3	140.3
11d	42.4	34.5	31.3	22.1	25.5	58.6	115.3	113.2 (d) $J=22.6$ Hz	156.1 (d) $J=247.9$ Hz	---	111.5 (d) $J=22.0$ Hz	136.1	34.7	46.8	24.8	25.3	142.6
11e	42.3	34.5	31.3	22.1	25.5	58.6	115.7	124.8	120.5	---	126.7	136.7	34.6	46.8	24.8	25.1	143.3
11f	41.9	34.4	31.3	22.1	25.5	58.7	115.3	127.8	109.2	---	129.7	134.5	34.6	46.0	24.8	25.2	143.2

Fragmento triazol								
Comp.	CH_2 - Triazol	CH_2 -Ph	4- Triaz.	5- Triaz.	1-Ph	2-Ph	3-Ph	4-Ph
11a	54.0	47.3	122.2	148.7	135.0	127.6	129.0	128.5
11b	53.9	47.5	122.2	148.8	134.9	127.5	128.9	128.5
11c	54.0	47.9	122.3	148.0	134.9	127.6	129.0	128.5
11d	54.0	48.0	122.5	147.2	134.7	127.7	129.0	128.6
11e	54.1	47.3	122.4	146.9	134.7	127.7	129.0	128.7
11f	54.1	47.4	122.6	147.8	134.7	127.7	129.0	128.7

6.5. ENSAYOS DE INHIBICIÓN DE ACHE PARA LOS COMPUESTOS **6a-f**

Todos los compuestos de la serie de *N*-propargil octahidroacridinas **6a-f** son nuevos, no reportados en la literatura química y representan modelos interesantes en estudios biológicos, específicamente en la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa debido a su similitud estructural con compuestos del tipo *N*-propargil aminas (**Figura 44**).

Esta familia de compuestos ha mostrado propiedades neuroprotectoras interfiriendo con la maquinaria apoptótica de las mitocondrias en neuronas afectadas por algunas enfermedades neurodegenerativas.¹⁰⁷ Como ejemplo, la rasagilina actúa como un inhibidor irreversible de la monoaminoxidasa B (MAO-B) y ha sido ampliamente estudiada como tratamiento en la enfermedad de Parkinson.¹⁰⁸ De manera alternativa, se han preparado algunos análogos moleculares de este compuesto con propiedades farmacológicas mejoradas tales como el Ladostigil, una novedosa *N*-propargil amina muy prometedora que actúa como inhibidora de las enzimas AChE y MAO A y B simultáneamente y que ya ha sido estudiada como tratamiento de diversas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson y los cuerpos de Lewi.¹⁰⁹

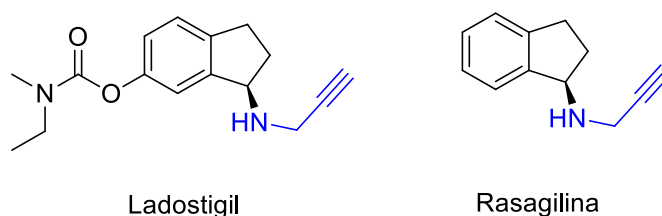
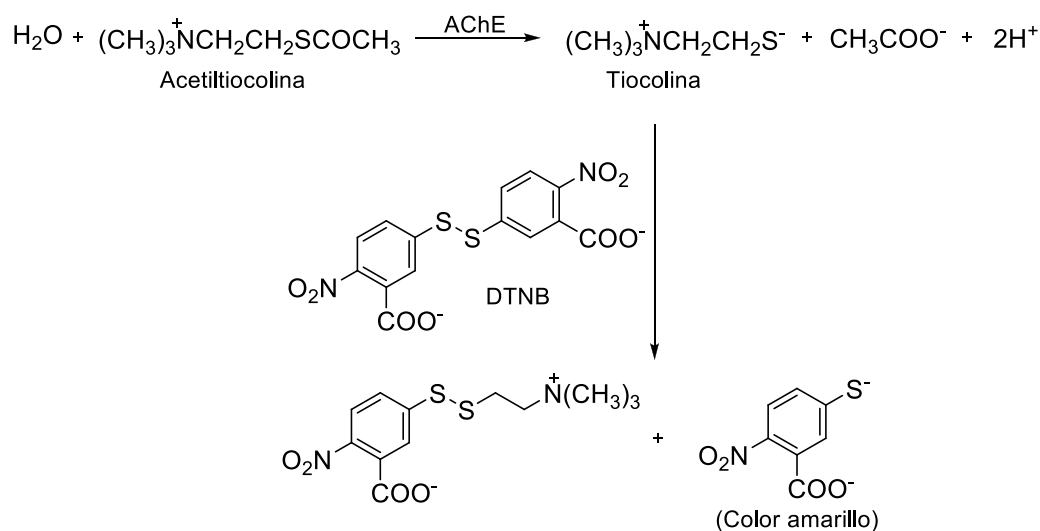


Figura 44. *N*-Propargil aminas de importancia farmacológica.

En este sentido, y considerando que las octahidroacridinas **6a-f** contienen el fragmento farmacofórico *N*-propargil, se evaluó la actividad inhibitoria de estas moléculas empleando una modificación del método colorimétrico empleado por Ellman et al.¹¹⁰ y descrito por López et al.¹¹¹ La actividad enzimática se determina

mediante el incremento en la coloración producida por la tiocolina posterior a la hidrólisis de la acetiltiocolina y su reacción con el ácido tiobisnitrobenzónico (DTNB) para formar el ión amarillo tionitrobenzoato (**Esquema 56**). Las placas se incuban a temperatura ambiente y la actividad enzimática se determina mediante lectura espectrofotométrica a 412 nm empleando un lector de microplacas VERSAMAX de Molecular Devices.



Esquema 56. Reacción enzimática de hidrólisis de la acetiltiocolina por parte de la AChE y formación del ión coloreado tionitrobenzoato.

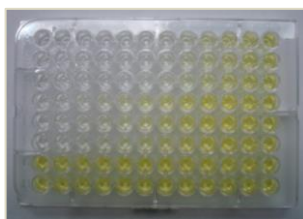
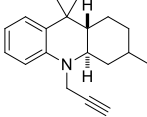
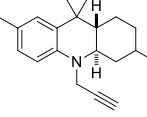
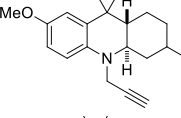
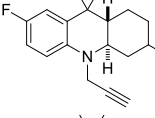
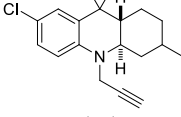
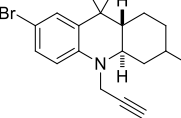
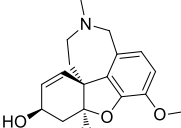


Figura 45. Microplaca durante ensayo de determinación de la actividad inhibitoria de AChE.

Los resultados preliminares expresados como concentración inhibitoria media (IC_{50}) para cada compuesto de la serie se muestran a continuación en la **Tabla 33**.

Tabla 33. Resultados preliminares de la evaluación inhibitoria de AChE para los compuestos **6a-f**.

Comp. 6	Estructura	IC ₅₀ [ppm]	IC ₅₀ [μM]
a		---*	---*
b		50.5	179.4
c		44.9	150.9
d		---*	---*
e		52.3	173.2
f		57.4	165.7
Galantamina		0.30	1.04

*Baja solubilidad y turbidez durante el ensayo.

Los resultados muestran que los compuestos preparados pueden considerarse como inhibidores moderados de la AChE con un rango de concentración inhibitoria media entre 150.9 y 179.4 μM. Se evidencia que la presencia de un grupo electrodonador en el anillo aromático (OMe) mejora ligeramente la actividad de las octahidroacridinas evaluadas. Los compuestos **6a** y **6d** presentaron problemas de solubilidad durante el ensayo observándose turbidez, la cual interfirió con una correcta medición de la actividad enzimática.

7. CONCLUSIONES

Se estableció una metodología eficiente y altamente diastereoselectiva para la preparación de diversas octahidroacridinas *N*-sustituídas (*N*-bencil **3a-f** y *N*-propargil **6a-f**) empleando la reacción imino Diels-Alder catiónica intramolecular catalizada por BiCl₃ a partir de anilinas *N*-sustituídas preformadas y (±)-citronelal.

Se logró implementar exitosamente el uso del aceite esencial de *Cymbopogon nardus* como fuente renovable de citronelal durante la síntesis de las diferentes octahidroacridinas *N*-sustituídas (**3a-f** y **6a-f**) contribuyendo al desarrollo de metodologías sintéticas sostenibles.

Se propuso un mecanismo razonable que explica claramente la formación de un único diastereoisómero de las octahidroacridinas *N*-sustituídas empleando el concepto de “relevo quiral” y la evidencia experimental referente a la estereoquímica total del producto.

Se comprobó que la hidrogenación catalítica de *N*-bencil octahidroacridinas constituye una alternativa diastereoselectiva en la preparación de algunas *N*(*H*)-octahidroacridinas a pesar de la inactivación del catalizador por parte de algunos sustratos y la deshalogenación reductiva simultáneamente observada en algunos casos.

Se demostró que es posible acceder fácilmente a diferentes derivados octahidroacridina-isoxazol **9** y octahidroacridina-1,2,3-triazol **11** de manera altamente regioselectiva a través de la cicloadición 1,3-dipolar empleando como sustratos las *N*-propargil octahidroacridinas **6a-f**.

8. RECOMENDACIONES

Evaluar la relación enantiomérica de los compuestos preparados con el aceite esencial mediante cromatografía quiral y así determinar si existe un exceso enantiomérico.

Emplear *R*-(+)-citronelal como sustrato en la preparación de octahidroacridinas *N*-bencil sustituidas para corroborar si es posible la formación de un único enantiómero considerando el efecto del sustituyente en la anilina durante el estado de transición propuesto.

Explorar la preparación de octahidroacridinas *N*-sustituidas a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica utilizando diferentes grupos sustituyentes sobre la anilina de partida que faciliten la formación de otro tipo de derivados que permitan potenciar la actividad farmacológica.

Realizar ensayos in vitro para determinar el potencial inhibitorio de los compuestos **6a-f** frente a las enzimas MAO-A y MAO-B considerando las investigaciones realizadas con otros compuestos del tipo *N*-propargil amina.

Realizar diversos tipos de ensayos biológicos con los híbridos moleculares **9a-f** y **11a-f** para encontrar de este modo posibles aplicaciones farmacológicas.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K. The Recent Impact of Solid-Phase Synthesis on Medicinally Relevant Benzoannelated Nitrogen Heterocycles. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2415-2437.
2. Werbovetz, K. A.; Bhattacharjee, A. K.; Brendle, J. J.; Scovill, J. P. Analysis of Stereoelectronic Properties of Camptothecin Analogues in Relation to Biological Activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1741-1747.
3. Sharma, V.; Kumar, P.; Pathak, D. Biological Importance of the Indole Nucleus in Recent Years: A Comprehensive Review. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 491-502.
4. Crewe, H. K.; Lennard, M. S.; Tucker, G. T.; Woods, F. R.; Haddock, R. E. The Effect of Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors on Cytochrome P4502D6 (CYP2D6) Activity in Human Liver Microsomes. *Br. J. Clin. Pharmac.* **1992**, *34*, 262-265.
5. Beck, J. R.; Kwok, R. ; Booher, R. N. ; Brown, A. C.; Patterson, L. E.; Pranc, P.; Rockey, B.; Pohland, A. Synthesis of Acronycine. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4706-4710.
6. Fong, H. K. H.; Copp, B. R. Synthesis, DNA Binding and Antitumor Evaluation of Styelsamine and Cystodytin Analogues. *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 274-299.
7. Belmont, P.; Bosson, J.; Tiano, M. Acridine and Acridone Derivatives, Anticancer Properties and Synthetic Methods: Where are We Now? *Anticancer Agents Med. Chem.* **2007**, *7*, 139-169.
8. Spicer, J. A.; Gamage, S. A.; Atwell, G. J.; Finlay, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. Structure-Activity Relationships for Acridine-Substituted Analogues of the Mixed Topoisomerase I/II Inhibitor *N*-[2-(dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1919-1929.

9. Sondhi, S. M.; Singh, J.; Rani, R.; Gupta, P. P.; Agrawal, S. K.; Saxena, A. K. Synthesis, Anti-inflammatory and Anticancer Activity Evaluation of some Novel Acridine Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 555-563.
10. Canas-Rodriguez, A.; Canas, R. G.; Mateo-Bernardo, A. Tricyclic Inhibitors of Gastric Acid Secretion. Part V. Octahydroacridines. *An. Quim. Ser. C.* **1987**, *83*, 24-27.
11. Ermolaeva, V. G.; Yashunskii, V. G.; Polezhaeva, A. I.; Mashkovskii, M. D. Synthesis and Pharmacological Properties of Certain Derivatives of Octahydroacridines. *Khim. Farmats. Zhur.* **1968**, *6*, 20-23.
12. Mayekar, N. V.; Nayak, S. K.; Chattopadhyay, S. Two Convenient One-Pot Strategies for the Synthesis of Octahydroacridines. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3111-3119.
13. Szymanski, P.; Skibinski, R.; Inglot, T.; Bajda, M.; Jonezyk, J.; Malawska, B.; Mikiciuk-Olasik, E. New Tacrine Analogs as Acetylcholinesterase Inhibitors - Theoretical Study with Chemometric Analysis. *Molecules* **2013**, *18*, 2878-2894.
14. Balson, R.; Gibson, P. R.; Ames, D.; Bhathal, P. S. Tacrine-Induced Hepatotoxicity. Tolerability and Management. *CNS Drugs* **1995**, *4*, 168-181.
15. Vilela, G. D.; da Rosa, R. R.; Schneider, P. H.; Bechtold, I. H.; Eccher, J.; Merlo, A. A. Expeditious Preparation of Isoxazoles from D2-isoxazolines as Advanced Intermediates for Functional Materials. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6569-6572.
16. Bartlett, R. R.; Schleyerbach, R. Immunopharmacological Profile of a Novel Isoxazol Derivative, HWA 486, with Potential Antirheumatic Activity I. Disease Modifying Action on Adjuvant Arthritis of the Rat. *Int. J. Immunopharmacol.* **1985**, *7*, 7-18.
17. Murata, M.; Hasegawa, K.; Kanazawa, I. Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide Improves Motor Function in Parkinson Disease: a Randomized, Double-blind Study. *Neurology* **2007**, *68*, 45-50.

18. Ozkay, Y.; Incesu, Z.; Onder, N. I.; Tunalı, Y.; Karaca, H.; Isikdag, I.; Ucucu, Ü. Antimicrobial and Anticancer Effects of some 2-(Substitutedsulfanyl)-N-(5-methyl-isoxazol-3-yl) Acetamide Derivatives. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 211-218.
19. Dallanoce, C.; Magrone, P.; Matera, C.; Lo Presti, L.; De Amici, M.; Riganti, L.; Clementi, F.; Gotti, C.; De Micheli, C. Synthesis of Novel Chiral Δ^2 -isoxazoline Derivatives Related to ABT-418 and Estimation of their Affinity at Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5594-5601.
20. Lewis, R. E.; Lund, B. C.; Klepser, M. E.; Ernst, E. J.; Pfaller, M. A. Assessment of Antifungal Activities of Fluconazole and Amphotericin B Administered Alone and in Combination against *Candida albicans* by Using a Dynamic In Vitro Mycotic Infection Model. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 1382-1386.
21. Sahu, J. K.; Ganguly, S.; Kaushik, A. Triazoles: a Valuable Insight into Recent Developments and Biological Activities. *Chin. J. Nat. Med.* **2013**, *11*, 456-465.
22. Sultana, N.; Arayne, M. S. In vitro Activity of Cefadroxil, Cephalexin, Cefatrizine and Cefpirome in Presence of Essential and Trace Elements. *Pak. J. Pharm. Sci.* **2007**, *20*, 305-310.
23. Perabo, F. G.; Wirger, A.; Kamp, S.; Lindner, H.; Schmidt, D. H.; Müller, S. C.; Kohn, E. C. Carboxyamido-triazole (CAI), a Signal Transduction Inhibitor Induces Growth Inhibition and Apoptosis in Bladder Cancer Cells by Modulation of Bcl-2. *Anticancer Res.* **2004**, *24*, 2869-2877.
24. Müller-Schiffmann, A.; Sticht, H.; Korth, C. Hybrid Compounds: from Simple Combinations to Nanomachines. *BioDrugs* **2012**, *26*, 21-31.
25. Mao, J.; Yuan, H.; Wang, Y.; Wan, B.; Pak, D.; He, R.; Franzblau, S. G. Synthesis and Antituberculosis Activity of Novel Mefloquine-isoxazole Carboxylic Esters as Prodrugs. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *20*, 1263-1268.

26. Shekhar, A. C.; Lingaiah, B. P. V.; Rao, P. S.; Narsaiah, B.; Allanki, A. D. ; Sijwali, P. S. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Fluorinated Heterocyclic Hybrid Molecules Based on Triazole & Quinoxaline Scaffolds Lead to Highly Potent Antimalarials and Antibacterials. *Lett. Drug Des. Discov.* **2015**, *12*, 393-407.
27. Popp, F. D. Polyphosphoric Acid in the Bernthsen Reaction. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2658-2659.
28. Rewcastle, G. W.; Denny, W. A. The Synthesis of 9-Oxo-9, 10-Dihydroacridine-4-carboxylic Acids via the Jourdan-Ullmann Reaction of Anthranilic Acids and Methyl 2-Iodobenzoates. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 309-317.
29. Sakanishi, K.; Ohira, M.; Mochida, I.; Okazaki, H.; Soeda, M. Kinetics and Stereochemistry in the Catalytic Hydrogenation of Acridine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1769-1773.
30. Mignon, P.; Tiano, M.; Belmont, P.; Favre-Régouillon, A.; Chermette, H.; Fache, F. Unusual Reactivities of Acridine Derivatives in Catalytic Hydrogenation. A Combined Experimental and Theoretical Study. *J. Mol. Catal. A - Chemical* **2013**, *371*, 63-69.
31. Sakane, S.; Matsumura, Y.; Yamamura, Y.; Ishida, Y.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. Olefinic Cyclizations Promoted by Beckmann Rearrangement of Oxime Sulfonate. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 672-674.
32. Kouznetsov, V. V.; Palma, A.; Rozo, W.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. A facile Brönsted Acidic-Mediated Cyclization of 2-allyl-1-arylamino-cyclohexanes to Octahydroacridine Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6985-6988.
33. Layer, R. W.; Westfahl, J. C. Isophorone-Aniline Condensation Product. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1146-1150.
34. Houk, K. N. Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes. Regioselectivity in Diels-Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092-4094.

35. Houk, K. N.; Lin, Y.; Brown, F. K. Evidence for the Concerted Mechanism of the Diels-Alder Reaction of Butadiene with Ethylene. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 554-556.
36. Sauer, J.; Sustman, R. Mechanistic Aspects of Diels-Alder Reactions: A Critical Survey. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 779-807.
37. Goldstein, E.; Beno, B.; Houk, K. N. Density Functional Theory Prediction of the Relative Energies and Isotope Effects for the Concerted and Stepwise Mechanisms of the Diels-Alder Reaction of Butadiene and Ethylene. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6036-6043.
38. Karadov, P. B.; Cooper, D. L.; Gerratt, J. Modern Valence-Bond Descriptors of Chemical Reaction Mechanisms: Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3975-3981.
39. Cheng, Y.; Ho, E.; Mariano, P.; Ammon, H. Mechanistic Aspects of the Boron Trifluoride Catalyzed, Intermolecular Diels-Alder Cycloaddition of an unactivated 2-aza-1,3-diene with Electron-Donating-Substituted Dienophiles. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5678-5686.
40. Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Mikhailov, B. M. Reaction of Benzyldeneaniline with some Unsaturated Compounds. *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.* **1963**, 11, 2039-2041.
41. Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7157-7259.
42. Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. New Findings on the Cerium(IV) Ammonium Nitrate Catalyzed Povarov Reaction: Stereoselective Synthesis of 4-Alkoxy-2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Derivatives. *Synthesis* **2008**, 7, 1039-1044.
43. Alves, M. J.; Azoia, N. G.; Fortes, A. G. Regio- and stereo-selective aza-Diels-Alder reaction of ethyl glyoxylate 4-methoxyphenylimine with 1,3-dienes in the presence of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Evidence for a non-concerted mechanism. *Tetrahedron* **2007**, 63, 727-734.

44. Hermitage, S.; Jay, D. A.; Whiting, A. Evidence for the non-concerted [4+2]-cycloaddition of *N*-arylimines when acting as both dienophiles and dienes under Lewis acid-catalysed conditions. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9633-9636.
45. Hermitage, S.; Howard, J. A. K.; Jay, D.; Pritchard, R. G.; Probert, M. R.; Whiting, A. Mechanistic studies on the formal aza-Diels–Alder reactions of *N*-aryl imines: evidence for the non-concertedness under Lewis-acid catalysed conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2451-2460.
46. Kouznetsov, V. V. Recent Synthetic Developments in a Powerful imino Diels-Alder Reaction (Povarov Reaction): Application to the Synthesis of *N*-polyheterocycles and Related Alkaloids. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721-2750.
47. Laschat, S.; Lauterwein, J. Intramolecular Hetero-Diels-Alder Reaction of *N*-arylimines. Applications to the Synthesis of Octahydroacridine Derivatives. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2856-2861.
48. Kiselyov, A. S.; Smith II, L.; Armstrong, R. W. Solid Support Synthesis of Polysubstituted Tetrahydroquinolines *via* Three-Component Condensation Catalyzed by Yb(OTf)₃. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5089-5096.
49. Hua, R. Recent Advances in Bismuth-Catalyzed Organic Synthesis. *Curr. Org. Syn.* **2008**, *5*, 1-27.
50. Sabitha, G.; Reddy, E. V.; Yadav, J. S. Bismuth(III) Chloride: An efficient Catalyst for the One-Pot Stereoselective Synthesis of Octahydroacridines. *Synthesis* **2002**, *3*, 409-412.
51. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chetia, L.; Srinivasulu, G.; Kunwar, A. C. Ionic Liquid Accelerated Intramolecular Hetero Diels-Alder Reactions: a Protocol for the Synthesis of Octahydroacridines. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1039-1044.
52. Lenardao, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. Selenium- and Tellurium-based Ionic Liquids and their use in the Synthesis of Octahydroacridines. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7439-7442.

53. Nascimento, J. E. R.; Barcellos, A. M.; Sachini, M.; Perin, G.; Lenardao, E. J.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Missau, F. Catalyst-free Synthesis of Octahydroacridines Using Glycerol as Recyclable Solvent. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2571-2574.
54. Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Mendes, S. R.; Borges, E. L.; Lenardao, E. J.; Perin, G. Atom-Economic Synthesis of Functionalized Octahydroacridines from Citronellal or 3-(Phenylthio)-citronellal. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 2747-2762.
55. Temme, O.; Laschat, S. Effect of Molecular Sieves on the Formation and Acid-Catalysed Mono- and Bis-cyclization of *N*-Arylimines: Easy Entry to Polycyclic Ring Systems by a Novel Cascade Reaction *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 125-131.
56. Sabitha, G.; Shankaraiah, K.; Sindhu, K.; Latha, B. M. Bismuth (III) Chloride Catalyzed Intramolecular Hetero-Diels-Alder Reaction: Access to *cis*-Fused Angular Hexahydrobenzo[*c*]acridines. *Synthesis* **2015**, 47, 124-128.
57. Buonora, P.; Olsen, J. C. ; Oh, T. Recent Developments in Imino Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6099-6138.
58. Mellor, J. M.; Merriman, G.D.; Mitchell, P. L. Reaction of ortho-Phenylenediamines with Electron Rich Alkenes and Formaldehyde. *Tetrahedron* **1995**, 51, 12383-12392.
59. Pearson, W. H.; Fang, W. K. Reactions of Azides with Electrophiles: New Methods for the Generation of Cationic 2-Azabutadienes. Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines and 1,2-Dihydroquinolines via a Hetero Diels-Alder Reaction. *Isr. J. Chem.* **1997**, 37, 39-46.
60. Posson, H.; Hurvois, J-P.; Moinet, C. Imino Diels-Alder Reaction: Application to the Synthesis of Diverse Cyclopenta[*c*]Quinoline Derivatives. *Synlett.* **2000**, 209-212.
61. Tummatorn, J.; Thongsornkleeb, C.; Ruchirawat, S.; Gettongsong, T. Synthesis of 2,4-unsubstituted Quinoline-3-Carboxylic Acid Ethyl Esters

- from Arylmethyl Azides via a Domino Process. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1463-1467.
62. Romero, A. R.; Kouznetsov, V. V. An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-methyltetrahydroquinolines from *N*-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels-Alder Reactions. *Synlett.* **2010**, *6*, 970-972.
 63. Pinilla, J. A.; Henao, J. A.; Macías, M. A.; Romero-Bohórquez, A. R.; Kouznetsov, V. V. Synthesis and X-ray powder diffraction data of *N*-benzyl-6-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. *Powder Diffr.* **2012**, *27*, 269-272.
 64. Beiffus, U.; Herde, A.; Ledderhose, S. Highly Diastereoselective Synthesis of Octahydroacridines by Domino Imine Condensation-Intramolecular polar $[4\pi^+ + 2\pi]$ -Cycloaddition of Anilines and ω -Unsaturated Aldehydes. *Chem. Commun.* **1996**, 1213-1214.
 65. Buchner, E. Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1888**, *21*, 2637-2647.
 66. Lokanatha-Rai, K. M.; Linganna, N.; Hassner, A.; Anjanamurthy, C. A Convenient Method for the Generation of Nitrile Oxide and its Application to the Synthesis of 2-Isoxazolines. *OPPI Briefs* **1992**, *24*, 91-93.
 67. Kim, J. N.; Ryu, E. K. A Convenient Synthesis of Nitrile Oxides from Aldoximes by 1-Chlorobenzotriazole. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1373-1377.
 68. Mukaiyama, T.; Hoshino, T. The Reactions of Primary Nitroparaffins with Isocyanates. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339-5342.
 69. Hassner, A.; Lokanatha-Rai, K. M. A New Method for the Generation of Nitrile Oxides and its Application to the Synthesis of 2-Isoxazolines. *Synthesis* **1989**, 57-59.
 70. Grundmann, C.; Dean, J. M. Nitrile Oxides. V. Stable Aromatic Nitrile Oxides. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2809-2812.

71. Liu, Y.; Cui, Z.; Liu, B.; Cai, B.; Li, Y.; Wang, Q. Design, Synthesis, and Herbicidal Activities of Novel 2-Cyanoacrylates Containing Isoxazole Moieties. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2685-2689.
72. Sambasiva, P.; Kurumurthy, C.; Veeraswamy, B.; Poornachandra, Y.; Ganesh, C.; Narsaiah, B. Synthesis of Novel 5-(3-alkylquinolin-2-yl)-3-aryl Isoxazole Derivatives and their Cytotoxic Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1349-1351.
73. Dadiboyena, S.; Nefzi, A. Solid Phase Synthesis of Isoxazole and Isoxazoline-carboxamides via [2+3] Dipolar Cycloaddition Using resin-bound Alkynes or Alkenes. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2096-2099.
74. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. . Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.
75. Easton, C. J.; Hughes, C. M.; Tiekink, E. R. T.; Lubin, C. E.; Savage, G. P.; Simpson, G. W. Reversal of Regiochemistry in the Synthesis of Isoxazoles by Nitrile Oxide Cycloadditions. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3589-3592.
76. Hou, Y.; Lu, S.; Liu, G. Iodine(III)-Mediated [3+2] Cyclization for One-Pot Synthesis of Benzo[d]isoxazole-4,7-diols in Aqueous Medium. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8386-8395.
77. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper (I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
78. Hein, J. E.; Fokin, V. V. Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition (CuAAC) and Beyond: New Reactivity of Copper(I) Acetylides. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302-1315.
79. Liang, L.; Astruc, D. The Copper(I)-Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition (CuAAC) "Click" Reaction and its Applications. An Overview. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933-2945.

80. Shao, C.; Wang, X.; Zhang, Q.; Luo, S.; Zhao, J.; Hu, Y. Acid-Base Jointly Promoted Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6832-6836.
81. Feldman, A. K.; Colasson, B.; Fokin, V. V. One-Pot Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles from *in situ* Generated Azides. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3897-3899.
82. Burt, S. Essential Oils: their Antibacterial Properties and Potential Applications in Foods - a Review. *Int. J. Food Microbiol.* **2004**, 94, 223-253.
83. Kouznetsov, V. V.; Romero-Bohórquez, A. R.; Stashenko, E. E. Three-Component Imino Diels-Alder Reaction with Essential Oil and Seeds of Anise: Generation of New Tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8855-8860.
84. Merchan, D. R.; Rojas, F. R.; Kouznetsov, V. V. Highly Diastereoselective Synthesis of New Heterolignan-like 6,7-Methylenedioxytetrahydroquinolines Using the Clove Bud Essential Oil as Raw Material. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1388-1391.
85. Rodríguez, R.; Ruiz, C.; Arias, G.; Castro, H.; Martínez, J.; Stashenko, E. Estudio Comparativo de la Composición de los Aceites Esenciales de cuatro Especies del género *Cymbopogon* (Poaceae) Cultivadas en Colombia. *BLACPMA* **2012**, 11, 77-85.
86. Jacob, R. G.; Perin, G.; Botteselle, G. V.; Lenardao, E. J. Clean and Atom-Economic Synthesis of Octahydroacridines: Application to Essential oil of Citronella. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6809-6812.
87. William, R.; Wang, S.; Ding, F.; Arviana, E. N.; Liu, X-W. Interrupted Imino-Nazarov Cyclization of 1-Aminopentadienyl Cation and Related Cascade Process. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10742-10746.
88. Hong, L.; Shao, Y.; Zhang, L.; Zhou, X. $\text{Ln}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3$ -Catalyzed Cross-Diinsertion of $\text{C}\equiv\text{N}/\text{C}\equiv\text{C}$ into an N-H Bond: Facile Synthesis of 1,2,4-Trisubstituted Imidazoles from Propargylamines and Nitriles. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 8551-8555.

89. Ribeiro, C. J. A.; Amaral, J. D.; Rodrigues, C. M. P.; Moreira, R.; Santos, M. M. Synthesis and Evaluation of Spiroisoxazoline Oxindoles as Anticancer Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 577-584.
90. Clayden, J.; Pink, J. H.; Yasin, S. A. Conformationally Interlocked Amides: Remote Asymmetric Induction by Mechanical Transfer of Stereochemical Information. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 105-108.
91. Sibi, M. P.; Venkatraman, L.; Liu, M.; Jasperse, C. P. A New Approach to Enantiocontrol and Enantioselectivity Amplification: Chiral Relay in Diels-Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8444-8445.
92. Chang, F.; Kim, H.; Lee, B.; Park, H. G.; Park, J. Pd-Catalyzed Dehalogenation of Aromatic Halides Under Solvent-free Conditions Using Hydrogen Balloon. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32, 1074-1076.
93. Ramanathan, A.; Jimenez, L. S. Reductive Dehalogenation of Aryl Bromides and Chlorides and their Use as Aryl Blocking Groups. *Synthesis* **2010**, 2, 217-220.
94. Viciu, M. S.; Grasa, G. A.; Nolan, S. P. Catalytic Dehalogenation of Aryl Halides Mediated by a Palladium/Imidazolium Salt System. *Organometallics* **2001**, 20, 3607-3612.
95. Sajiki, H.; Kume, A.; Hattori, K.; Hirota, K. Mild and General Procedure for Pd/C-Catalyzed Hydrodechlorination of Aromatic Chlorides. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7247-7250.
96. Zawisza, A. M.; Muzart, J. Pd-catalyzed Reduction of Aryl Halides using Dimethylformamide as the Hydride Source. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6738-6742.
97. Cellier, P. P.; Spindler, J-F.; Taillefer, M.; Cristau, H-J. Pd/C-Catalyzed Room-Temperature Hydrodehalogenation of Aryl Halides with Hydrazine Hydrochloride. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7191-7195.
98. Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. Metal-Mediated Reductive Hydrodehalogenation of Organic Halides. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4009-4091.

99. Bhattacharjya, A.; Klumphu, P.; Lipshutz, B. H. Ligand-Free, Palladium-Catalyzed Dihydrogen Generation from TMDS: Dehalogenation of Aryl Halides on Water. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1122-1125.
100. Arcadi, A.; Cerichelli, G.; Chiarini, M.; Vico, R.; Zorzan, D. Pd/C-Catalyzed Transfer Reduction of Aryl Chlorides with Sodium Formate in Water. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3404-3407.
101. Van Berkel, G. J.; McLuckey, S. A.; Glish, G. L. . Electrochemical Origin of Radical Cations Observed in Electrospray Ionization Mass Spectra. *Anal. Chem.* **1992**, *64*, 1586-1593.
102. Miller Crotti, A. E.; Vessecchi, R.; Callegari Lopes, J. L.; Peporine Lopes, N. Electrospray Ionization Mass Spectrometry: Chemical Processes Involved in the Ion Formation from Low Molecular Weight Organic Compounds. *Quím. Nova* **2006**, *29*, 287-292.
103. Stephen, O.; Nwaukwa, M. K.; Philip, M. K. Ring Chlorination of Benzenoid Compounds Using Calcium Hypochlorite [Ca(OCl)₂]. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 799-804.
104. Colombano, G.; Albani, C.; Ottonello, G.; Ribeiro, A.; Scarpelli, R.; Tarozzo, G.; Daglian, J.; Jung, K-M.; Piomelli, D.; Bandiera, T. O-(Triazolyl)methyl Carbamates as a Novel and Potent Class of Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) Inhibitors. *Chem. Med. Chem.* **2015**, *10*, 380-395.
105. Urankar, D.; Steinbücher, M.; Kosjek, J.; Kosmrlj, J. N-(Propargyl) diazenecarboxamides for 'Click' Conjugation and their 1,3-dipolar Cycloadditions with Azidoalkylamines in the Presence of Cu(II). *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2602-2613.
106. Jwad, R. S.; Mohammed, A. I.; Shihab, M. S. Synthesis of 1,2,3-triazoles Based on Phenacyl Azide Derivatives via Click Chemistry. *Iraqi J. Sci.* **2012**, *53*, 487-494.
107. Naoi, M.; Maruyama, W.; Youdim, M.B.; Yu, P.; Boulton, A. A. . Anti-apoptotic Function of Propargylamine Inhibitors of type-B Monoamine Oxidase. *Inflammopharmacology* **2003**, *11*, 175-181.

108. Weinreb, O.; Amit, T.; Bar-Am, O.; Youdim, M. B. H. Rasagiline: A novel anti-Parkinsonian Monoamine Oxidase-B inhibitor with Neuroprotective Activity. *Progress in Neurobiology* **2010**, 92, 330-344.
109. Speck-Planche, A.; Kleandrova, V. V. QSAR and Molecular Docking Techniques for the Discovery of Potent Monoamine Oxidase B Inhibitors: Computer-Aided Generation of New Rasagiline Bioisosteres. *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**, 12, 1734-1747.
110. Ellman, G. L.; Courtney, K.D.; Francisco, S. A New and Rapid Colorimetric Method of Acetylcholinesterase Activity. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, 7, 88-95.
111. López, S.; Bastida, F.; Viladomat, F.; Codina, C. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of some Amaryllidaceae Alkaloids and Narcissus Extracts. *Life Sci.* **2002**, 71, 2521-2529.

BIBLIOGRAFÍA

Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. Metal-Mediated Reductive Hydrodehalogenation of Organic Halides. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4009-4091.

Alves, M. J.; Azoia, N. G.; Fortes, A. G. Regio- and stereo-selective aza-Diels–Alder reaction of ethyl glyoxylate 4-methoxyphenylimine with 1,3-dienes in the presence of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Evidence for a non-concerted mechanism. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 727-734.

Arcadi, A.; Cerichelli, G.; Chiarini, M.; Vico, R.; Zorzan, D. Pd/C-Catalyzed Transfer Reduction of Aryl Chlorides with Sodium Formate in Water. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3404-3407.

Balson, R.; Gibson, P. R.; Ames, D.; Bhathal, P. S. Tacrine-Induced Hepatotoxicity. Tolerability and Management. *CNS Drugs* **1995**, *4*, 168-181.

Bartlett, R. R.; Schleyerbach, R. Immunopharmacological Profile of a Novel Isoxazol Derivative, HWA 486, with Potential Antirheumatic Activity I. Disease Modifying Action on Adjuvant Arthritis of the Rat. *Int. J. Immunopharmacol.* **1985**, *7*, 7-18.

Beck, J. R.; Kwok, R. ; Booher, R. N. ; Brown, A. C.; Patterson, L. E.; Pranc, P.; Rockey, B.; Pohland, A. Synthesis of Acronycine. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4706-4710.

Beiffus, U.; Herde, A.; Ledderhose, S. Highly Diastereoselective Synthesis of Octahydroacridines by Domino Imine Condensation-Intramolecular polar $[4\pi^+ + 2\pi]$ -Cycloaddition of Anilines and ω -Unsaturated Aldehydes. *Chem. Commun.* **1996**, 1213-1214.

Belmont, P.; Bosson, J.; Tiano, M. Acridine and Acridone Derivatives, Anticancer Properties and Synthetic Methods: Where are We Now? *Anticancer Agents Med. Chem.* **2007**, *7*, 139-169.

Bhattacharjya, A.; Klumphu, P.; Lipshutz, B. H. Ligand-Free, Palladium-Catalyzed Dihydrogen Generation from TMDS: Dehalogenation of Aryl Halides on Water. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1122-1125.

Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K. The Recent Impact of Solid-Phase Synthesis on Medicinally Relevant Benzoannelated Nitrogen Heterocycles. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2415-2437.

Buchner, E. Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1888**, *21*, 2637-2647.

Buonora, P.; Olsen, J. C.; Oh, T. Recent Developments in Imino Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099-6138.

Burt, S. Essential Oils: their Antibacterial Properties and Potential Applications in Foods - a Review. *Int. J. Food Microbiol.* **2004**, *94*, 223-253.

Canas-Rodriguez, A.; Canas, R. G.; Mateo-Bernardo, A. Tricyclic Inhibitors of Gastric Acid Secretion. Part V. Octahydroacridines. *An. Quim. Ser. C.* **1987**, *83*, 24-27.

Cellier, P. P.; Spindler, J-F.; Taillefer, M.; Cristau, H-J. Pd/C-Catalyzed Room-Temperature Hydrodehalogenation of Aryl Halides with Hydrazine Hydrochloride. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7191-7195.

Chang, F.; Kim, H.; Lee, B.; Park, H. G.; Park, J. Pd-Catalyzed Dehalogenation of Aromatic Halides Under Solvent-free Conditions Using Hydrogen Balloon. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 1074-1076.

Cheng, Y.; Ho, E.; Mariano, P.; Ammon, H. Mechanistic Aspects of the Boron Trifluoride Catalyzed, Intermolecular Diels-Alder Cycloaddition of an unactivated 2-

aza-1,3-diene with Electron-Donating-Substituted Dienophiles. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5678-5686.

Clayden, J.; Pink, J. H.; Yasin, S. A. Conformationally Interlocked Amides: Remote Asymmetric Induction by Mechanical Transfer of Stereochemical Information. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 105-108.

Colombano, G.; Albani, C.; Ottonello, G.; Ribeiro, A.; Scarpelli, R.; Tarozzo, G.; Daglian, J.; Jung, K-M.; Piomelli, D.; Bandiera, T. O-(Triazolyl)methyl Carbamates as a Novel and Potent Class of Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) Inhibitors. *Chem. Med. Chem.* **2015**, *10*, 380-395.

Crewe, H. K.; Lennard, M. S.; Tucker, G. T.; Woods, F. R.; Haddock, R. E. The Effect of Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors on Cytochrome P4502D6 (CYP2D6) Activity in Human Liver Microsomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1992**, *34*, 262-265.

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

Dallanocce, C.; Magrone, P.; Matera, C.; Lo Presti, L.; De Amici, M.; Riganti, L.; Clementi, F.; Gotti, C.; De Micheli, C. Synthesis of Novel Chiral Δ^2 -isoxazoline Derivatives Related to ABT-418 and Estimation of their Affinity at Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5594-5601.

Easton, C. J.; Hughes, C. M.; Tiekink, E. R. T.; Lubin, C. E.; Savage, G. P.; Simpson, G. W. Reversal of Regiochemistry in the Synthesis of Isoxazoles by Nitrile Oxide Cycloadditions. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3589-3592.

Ellman, G. L.; Courtney, K.D.; Francisco, S. A New and Rapid Colorimetric Method of Acetylcholinesterase Activity. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88-95.

Ermolaeva, V. G.; Yashunskii, V. G.; Polezhaeva, A. I.; Mashkovskii, M. D. Synthesis and Pharmacological Properties of Certain Derivatives of Octahydroacridines. *Khim. Farmats. Zhur.* **1968**, 6, 20-23.

Feldman, A. K.; Colasson, B.; Fokin, V. V. One-Pot Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles from *in situ* Generated Azides. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3897-3899.

Fong, H. K. H.; Copp, B. R. Synthesis, DNA Binding and Antitumor Evaluation of Styelsamine and Cystodytin Analogues. *Mar. Drugs* **2013**, 11, 274-299.

Goldstein, E.; Beno, B.; Houk, K. N. Density Functional Theory Prediction of the Relative Energies and Isotope Effects for the Concerted and Stepwise Mechanisms of the Diels-Alder Reaction of Butadiene and Ethylene. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6036-6043.

Grundmann, C.; Dean, J. M. Nitrile Oxides. V. Stable Aromatic Nitrile Oxides. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2809-2812.

Hassner, A.; Lokanatha-Rai, K. M. A New Method for the Generation of Nitrile Oxides and its Application to the Synthesis of 2-Isoxazolines. *Synthesis* **1989**, 57-59.

Hein, J. E.; Fokin, V. V. Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) and Beyond: New Reactivity of Copper(I) Acetylides. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1302-1315.

Hermitage, S., ; Howard, J. A. K.; Jay, D.; Pritchard, R. G.; Probert, M. R.; Whiting, A. Mechanistic studies on the formal aza-Diels-Alder reactions of N-aryl imines: evidence for the non-concertedness under Lewis-acid catalysed conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2451-2460.

Hermitage, S.; Jay, D. A.; Whiting, A. Evidence for the non-concerted [4+2]-cycloaddition of N-arylimines when acting as both dienophiles and dienes under Lewis acid-catalysed conditions. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9633-9636.

- Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. . Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.
- Hong, L.; Shao, Y.; Zhang, L.; Zhou, X. Ln[N(SiMe₃)₂]₃-Catalyzed Cross-Di-insertion of C≡N/C≡C into an N-H Bond: Facile Synthesis of 1,2,4-Trisubstituted Imidazoles from Propargylamines and Nitriles. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8551-8555.
- Hou, Y.; Lu, S.; Liu, G. Iodine(III)-Mediated [3+2] Cyclization for One-Pot Synthesis of Benzo[d]isoxazole-4,7-diols in Aqueous Medium. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8386-8395.
- Houk, K. N. Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes. Regioselectivity in Diels-Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092-4094.
- Houk, K. N.; Lin, Y.; Brown, F. K. Evidence for the Concerted Mechanism of the Diels-Alder Reaction of Butadiene with Ethylene. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 554-556.
- Hua, R. Recent Advances in Bismuth-Catalyzed Organic Synthesis. *Curr. Org. Syn.* **2008**, *5*, 1-27.
- Jacob, R. G.; Perin, G.; Botteselle, G. V.; Lenardao, E. J. Clean and Atom-Economic Synthesis of Octahydroacridines: Application to Essential oil of Citronella. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6809-6812.
- Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Mendes, S. R.; Borges, E. L.; Lenardao, E. J.; Perin, G. Atom-Economic Synthesis of Functionalized Octahydroacridines from Citronellal or 3-(Phenylthio)-citronellal. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2747-2762.
- Jwad, R. S.; Mohammed, A. I.; Shihab, M. S. Synthesis of 1,2,3-triazoles Based on Phenacyl Azide Derivatives via Click Chemistry. *Iraqi J. Sci.* **2012**, *53*, 487-494.

Karadov, P. B.; Cooper, D. L.; Gerrat, J. Modern Valence-Bond Descriptors of Chemical Reaction Mechanisms: Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3975-3981.

Kim, J. N.; Ryu, E. K. A Convenient Synthesis of Nitrile Oxides from Aldoximes by 1-Chlorobenzotriazole. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1373-1377.

Kiselyov, A. S.; Smith II, L.; Armstrong, R. W. Solid Support Synthesis of Polysubstituted Tetrahydroquinolines via Three-Component Condensation Catalyzed by Yb(OTf)₃. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5089-5096.

Kouznetsov, V. V. Recent Synthetic Developments in a Powerful imino Diels-Alder Reaction (Povarov Reaction): Application to the Synthesis of *N*-polyheterocycles and Related Alkaloids. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721-2750.

Kouznetsov, V. V.; Palma, A.; Rozo, W.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. A facile Brönsted Acidic-Mediated Cyclization of 2-allyl-1-arylaminocyclohexanes to Octahydroacridine Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6985-6988.

Kouznetsov, V. V.; Romero-Bohórquez, A. R.; Stashenko, E. E. Three-Component Imino Diels-Alder Reaction with Essential Oil and Seeds of Anise: Generation of New Tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8855-8860.

Laschat, S.; Lauterwein, J. Intramolecular Hetero-Diels-Alder Reaction of *N*-arylimines. Applications to the Synthesis of Octahydroacridine Derivatives. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2856-2861.

Layer, R. W.; Westfahl, J. C. Isophorone-Aniline Condensation Product. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1146-1150.

Lenardao, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. Selenium- and Tellurium-based Ionic Liquids and their use in the Synthesis of Octahydroacridines. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7439-7442.

Lewis, R. E.; Lund, B. C.; Klepser, M. E.; Ernst, E. J.; Pfaller, M. A. Assessment of Antifungal Activities of Fluconazole and Amphotericin B Administered Alone and in Combination against *Candida albicans* by Using a Dynamic In Vitro Mycotic Infection Model. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 1382-1386.

Liang, L.; Astruc, D. The Copper(I)-Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition (CuAAC) "Click" Reaction and its Applications. An Overview. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933-2945.

Liu, Y.; Cui, Z.; Liu, B.; Cai, B.; Li, Y.; Wang, Q. Design, Synthesis, and Herbicidal Activities of Novel 2-Cyanoacrylates Containing Isoxazole Moieties. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2685-2689.

Lokanatha-Rai, K. M.; Linganna, N.; Hassner, A.; Anjanamurthy, C. A Convenient Method for the Generation of Nitrile Oxide and its Application to the Synthesis of 2-Isoxazolines. *OPPI Briefs* **1992**, *24*, 91-93.

López, S.; Bastida, F.; Viladomat, F.; Codina, C. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of some Amaryllidaceae Alkaloids and Narcissus Extracts. *Life Sci.* **2002**, *71*, 2521-2529.

Mao, J.; Yuan, H.; Wang, Y.; Wan, B.; Pak, D.; He, R.; Franzblau, S. G. Synthesis and Antituberculosis Activity of Novel Mefloquine-isoxazole Carboxylic Esters as Prodrugs. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *20*, 1263-1268.

Mayekar, N. V.; Nayak, S. K.; Chattopadhyay, S. Two Convenient One-Pot Strategies for the Synthesis of Octahydroacridines. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3111-3119.

Mellor, J. M.; Merriman, G.D.; Mitchell, P. L. Reaction of ortho-Phenylenediamines with Electron Rich Alkenes and Formaldehyde. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12383-12392.

Merchan, D. R.; Rojas, F. R.; Kouznetsov, V. V. Highly Diastereoselective Synthesis of New Heterolignan-like 6,7-Methylendioxytetrahydroquinolines Using the Clove Bud Essential Oil as Raw Material. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1388-1391.

Mignon, P.; Tiano, M.; Belmont, P.; Favre-Réguillon, A.; Chermette, H.; Fache, F. Unusual Reactivities of Acridine Derivatives in Catalytic Hydrogenation. A Combined Experimental and Theoretical Study. *J. Mol. Catal. A - Chemical* **2013**, 371, 63-69.

Miller Crotti, A. E.; Vessecchi, R.; Callegari Lopes, J. L.; Peporine Lopes, N. Electrospray Ionization Mass Spectrometry: Chemical Processes Involved in the Ion Formation from Low Molecular Weight Organic Compounds. *Quím. Nova* **2006**, 29, 287-292.

Mukaiyama, T.; Hoshino, T. The Reactions of Primary Nitroparaffins with Isocyanates. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5339-5342.

Müller-Schiffmann, A.; Sticht, H.; Korth, C. Hybrid Compounds: from Simple Combinations to Nanomachines. *BioDrugs* **2012**, 26, 21-31.

Murata, M.; Hasegawa, K.; Kanazawa, I. Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide Improves Motor Function in Parkinson Disease: a Randomized, Double-blind Study. *Neurology* **2007**, 68, 45-50.

Naoi, M.; Maruyama, W.; Youdim, M.B.; Yu, P.; Boulton, A. A. Anti-apoptotic Function of Propargylamine Inhibitors of type-B Monoamine Oxidase. *Inflammopharmacology* **2003**, 11, 175-181.

Nascimento, J. E. R.; Barcellos, A. M.; Sachini, M.; Perin, G.; Lenardao, E. J.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Missau, F. Catalyst-free Synthesis of Octahydroacridines Using Glycerol as Recyclable Solvent. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2571-2574.

Ozkay, Y.; Incesu, Z.; Onder, N. I.; Tunalı, Y.; Karaca, H.; Isikdag, I.; Ucucu, Ü. Antimicrobial and Anticancer Effects of some 2-(Substitutedsulfanyl)-N-(5-methylisoxazol-3-yl) Acetamide Derivatives. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 211-218.

Pearson, W. H.; Fang, W. K. Reactions of Azides with Electrophiles: New Methods for the Generation of Cationic 2-Azabutadienes. Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines and 1,2-Dihydroquinolines via a Hetero Diels-Alder Reaction. *Isr. J. Chem.* **1997**, 37, 39-46.

Perabo, F. G.; Wirger, A.; Kamp, S.; Lindner, H.; Schmidt, D. H.; Müller, S. C.; Kohn, E. C. Carboxyamido-triazole (CAI), a Signal Transduction Inhibitor Induces Growth Inhibition and Apoptosis in Bladder Cancer Cells by Modulation of Bcl-2. *Anticancer Res.* **2004**, 24, 2869-2877.

Pinilla, J. A.; Henao, J. A.; Macías, M. A.; Romero-Bohórquez, A. R.; Kouznetsov, V. V. Synthesis and X-ray powder diffraction data of N-benzyl-6-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. *Powder Diffr.* **2012**, 27, 269-272.

Popp, F. D. Polyphosphoric Acid in the Berntsen Reaction. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2658-2659.

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

Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Mikhailov, B. M. Reaction of Benzylideneaniline with some Unsaturated Compounds. *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.* **1963**, 11, 2039-2041.

Ramanathan, A.; Jimenez, L. S. Reductive Dehalogenation of Aryl Bromides and Chlorides and their Use as Aryl Blocking Groups. *Synthesis* **2010**, 2, 217-220.

Rewcastle, G. W.; Denny, W. A. The Synthesis of 9-Oxo-9, 10-Dihydroacridine-4-carboxylic Acids via the Jourdan-Ullmann Reaction of Anthranilic Acids and Methyl 2-Iodobenzoates. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 309-317.

Ribeiro, C. J. A.; Amaral, J. D.; Rodrigues, C. M. P.; Moreira, R.; Santos, M. M. M. Synthesis and Evaluation of Spiroisoxazoline Oxindoles as Anticancer Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 577-584.

Rodríguez, R.; Ruiz, C.; Arias, G.; Castro, H.; Martínez, J.; Stashenko, E. Estudio Comparativo de la Composición de los Aceites Esenciales de cuatro Especies del género *Cymbopogon* (Poaceae) Cultivadas en Colombia. *BLACPMA* **2012**, *11*, 77-85.

Romero, A. R.; Kouznetsov, V. V. An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-methyltetrahydroquinolines from N-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels-Alder Reactions. *Synlett.* **2010**, *6*, 970-972.

Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper (I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

Sabitha, G.; Reddy, E. V.; Yadav, J. S. Bismuth(III) Chloride: An efficient Catalyst for the One-Pot Stereoselective Synthesis of Octahydroacridines. *Synthesis* **2002**, *3*, 409-412.

Sabitha, G.; Shankaraiah, K.; Sindhu, K.; Latha, B. M. Bismuth (III) Chloride Catalyzed Intramolecular Hetero-Diels-Alder Reaction: Access to *cis*-Fused Angular Hexahydrobenzo[*c*]acridines. *Synthesis* **2015**, *47*, 124-128.

Sahu, J. K.; Ganguly, S.; Kaushik, A. Triazoles: a Valuable Insight into Recent Developments and Biological Activities. *Chin. J. Nat. Med.* **2013**, *11*, 456-465.

Sajiki, H.; Kume, A.; Hattori, K.; Hirota, K. Mild and General Procedure for Pd/C-Catalyzed Hydrodechlorination of Aromatic Chlorides. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7247-7250.

Sakane, S.; Matsumura, Y.; Yamamura, Y.; Ishida, Y.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. Olefinic Cyclizations Promoted by Beckmann Rearrangement of Oxime Sulfonate. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 672-674.

Sakanishi, K.; Ohira, M.; Mochida, I.; Okazaki, H.; Soeda, M. Kinetics and Stereochemistry in the Catalytic Hydrogenation of Acridine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1769-1773.

Sambasiva, P.; Kurumurthy, C.; Veeraswamy, B.; Poornachandra, Y.; Ganesh, C.; Narsaiah, B. Synthesis of Novel 5-(3-alkylquinolin-2-yl)-3-aryl Isoxazole Derivatives and their Cytotoxic Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1349-1351.

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

Shao, C.; Wang, X.; Zhang, Q.; Luo, S.; Zhao, J.; Hu, Y. Acid-Base Jointly Promoted Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6832-6836.

Sharma, V.; Kumar, P.; Pathak, D. Biological Importance of the Indole Nucleus in Recent Years: A Comprehensive Review. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 491-502.

Shekhar, A. C.; Lingaiah, B. P. V.; Rao, P. S.; Narsaiah, B.; Allanki, A. D. ; Sijwali, P. S. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Fluorinated Heterocyclic Hybrid Molecules Based on Triazole & Quinoxaline Scaffolds Lead to Highly Potent Antimalarials and Antibacterials. *Lett. Drug Des. Discov.* **2015**, *12*, 393-407.

Sibi, M. P.; Venkatraman, L.; Liu, M.; Jasperse, C. P. A New Approach to Enantiocontrol and Enantioselectivity Amplification: Chiral Relay in Diels-Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8444-8445.

Sondhi, S. M.; Singh, J.; Rani, R.; Gupta, P. P.; Agrawal, S. K.; Saxena, A. K. Synthesis, Anti-inflammatory and Anticancer Activity Evaluation of some Novel Acridine Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 555-563.

Speck-Planche, A.; Kleandrova, V. V. QSAR and Molecular Docking Techniques for the Discovery of Potent Monoamine Oxidase B Inhibitors: Computer-Aided Generation of New Rasagiline Bioisosteres. *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**, *12*, 1734-1747.

Spicer, J. A.; Gamage, S. A.; Atwell, G. J.; Finlay, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. Structure-Activity Relationships for Acridine-Substituted Analogues of the Mixed Topoisomerase I/II Inhibitor *N*-[2-(dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1919-1929.

Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. New Findings on the Cerium(IV) Ammonium Nitrate Catalyzed Povarov Reaction: Stereoselective Synthesis of 4-Alkoxy-2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Derivatives. *Synthesis* **2008**, *7*, 1039-1044.

Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157-7259.

Stephen, O.; Nwaukwa, M. K.; Philip, M. K. Ring Chlorination of Benzenoid Compounds Using Calcium Hypochlorite [Ca(OCl)₂]. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 799-804.

Sultana, N.; Arayne, M. S. In vitro Activity of Cefadroxil, Cephalexin, Cefatrizine and Cefpirome in Presence of Essential and Trace Elements. *Pak. J. Pharm. Sci.* **2007**, *20*, 305-310.

Szymanski, P.; Skibinski, R.; Inglot, T.; Bajda, M.; Jonezyk, J.; Malawska, B.; Mikiciuk-Olasik, E. New Tacrine Analogs as Acetylcholinesterase Inhibitors - Theoretical Study with Chemometric Analysis. *Molecules* **2013**, *18*, 2878-2894.

Temme, O.; Laschat, S. Effect of Molecular Sieves on the Formation and Acid-Catalysed Mono- and Bis-cyclization of *N*-Arylimines: Easy Entry to Polycyclic Ring Systems by a Novel Cascade Reaction *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 125-131.

Tummatorn, J.; Thongsornkleeb, C.; Ruchirawat, S.; Gettongsong, T. Synthesis of 2,4-unsubstituted Quinoline-3-Carboxylic Acid Ethyl Esters from Arylmethyl Azides via a Domino Process. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1463-1467.

Urankar, D.; Steinbücher, M.; Kosjek, J.; Kosmrlj, J. N-(Propargyl) diazenecarboxamides for 'Click' Conjugation and their 1,3-dipolar Cycloadditions with Azidoalkylamines in the Presence of Cu(II). *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2602-2613.

Van Berkel, G. J.; McLuckey, S. A.; Glish, G. L. . Electrochemical Origin of Radical Cations Observed in Electrospray Ionization Mass Spectra. *Anal. Chem.* **1992**, *64*, 1586-1593.

Viciu, M. S.; Grasa, G. A.; Nolan, S. P. Catalytic Dehalogenation of Aryl Halides Mediated by a Palladium/Imidazolium Salt System. *Organometallics* **2001**, *20*, 3607-3612.

Vilela, G. D.; da Rosa, R. R.; Schneider, P. H.; Bechtold, I. H.; Eccher, J.; Merlo, A. A. Expedient Preparation of Isoxazoles from D2-isoxazolines as Advanced Intermediates for Functional Materials. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6569-6572.

Weinreb, O.; Amit, T.; Bar-Am, O.; Youdim, M. B. H. Rasagiline: A novel anti-Parkinsonian Monoamine Oxidase-B inhibitor with Neuroprotective Activity. *Progress in Neurobiology* **2010**, *92*, 330-344.

Werbovetz, K. A.; Bhattacharjee, A. K.; Brendle, J. J.; Scovill, J. P. Analysis of Stereoelectronic Properties of Camptothecin Analogues in Relation to Biological Activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1741-1747.

William, R.; Wang, S.; Ding, F.; Arviana, E. N.; Liu, X-W. Interrupted Imino-Nazarov Cyclization of 1-Aminopentadienyl Cation and Related Cascade Process. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10742-10746.

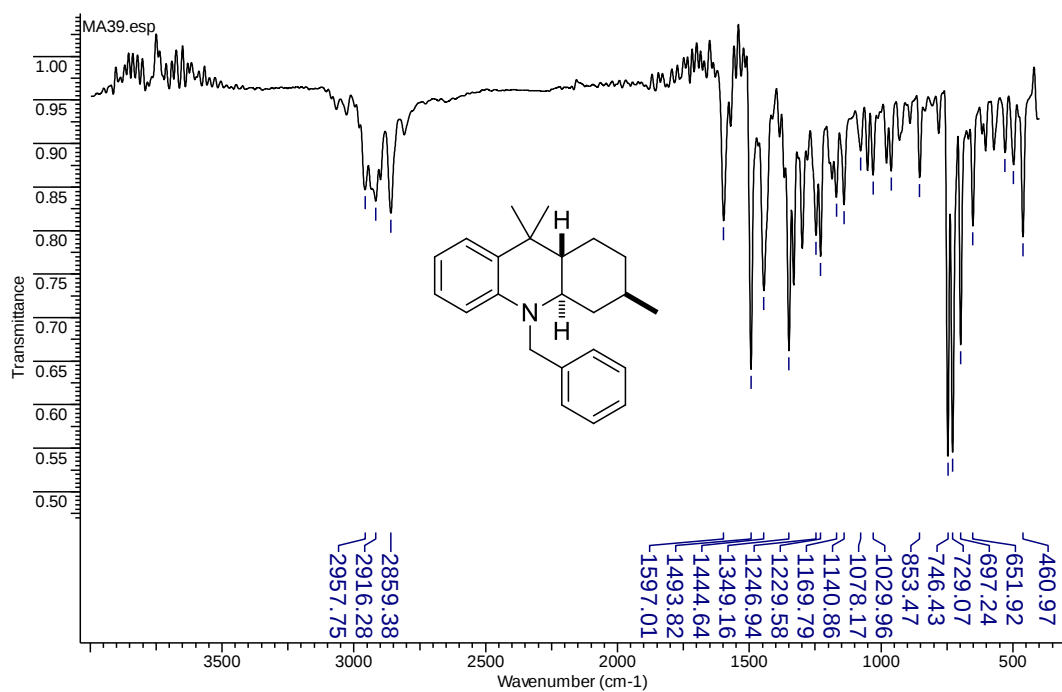
Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chetia, L.; Srinivasulu, G.; Kunwar, A. C. Ionic Liquid Accelerated Intramolecular Hetero Diels-Alder Reactions: a Protocol for the Synthesis of Octahydroacridines. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1039-1044.

Zawisza, A. M.; Muzart, J. Pd-catalyzed Reduction of Aryl Halides using Dimethylformamide as the Hydride Source. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6738-6742.

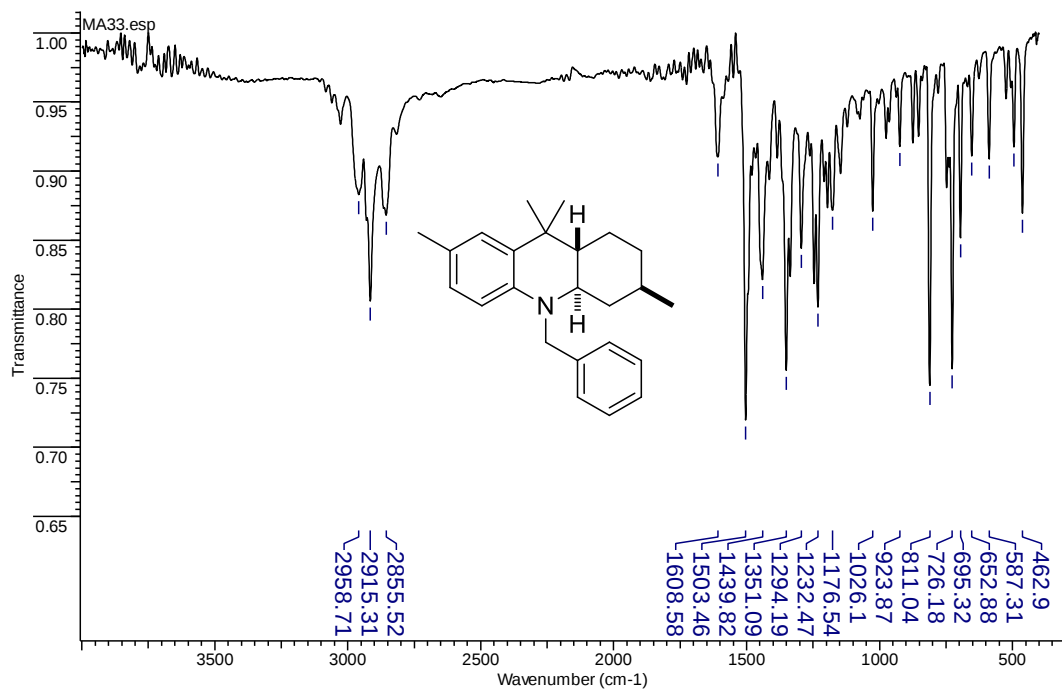
ANEXOS

Anexo A: Espectros IR de los productos sintetizados

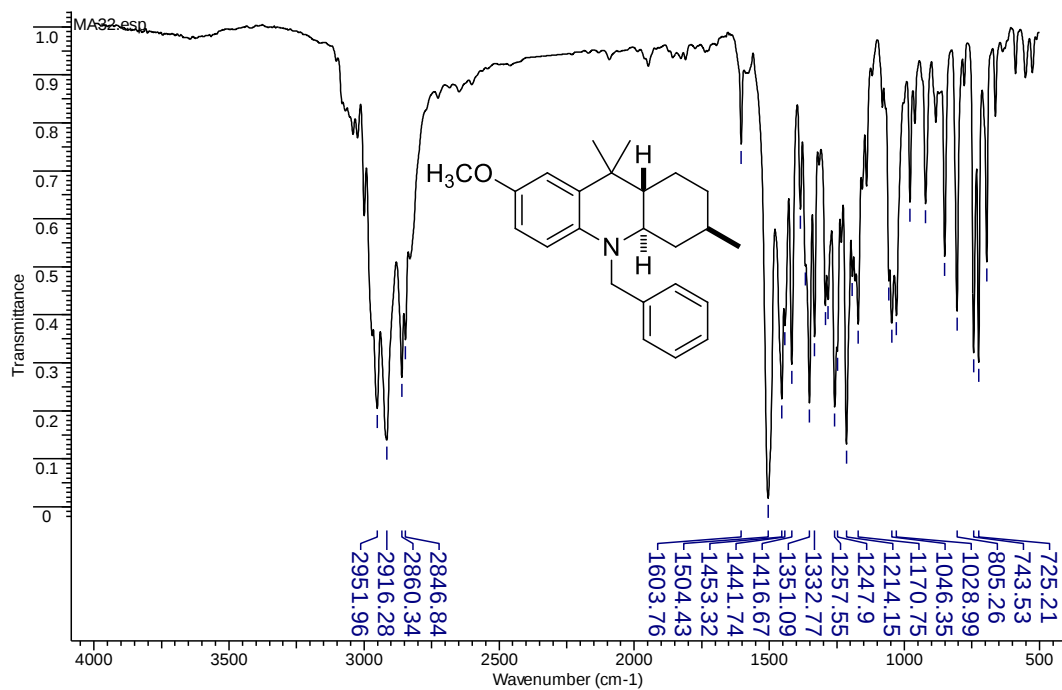
A1. *trans* N-bencil-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 3a



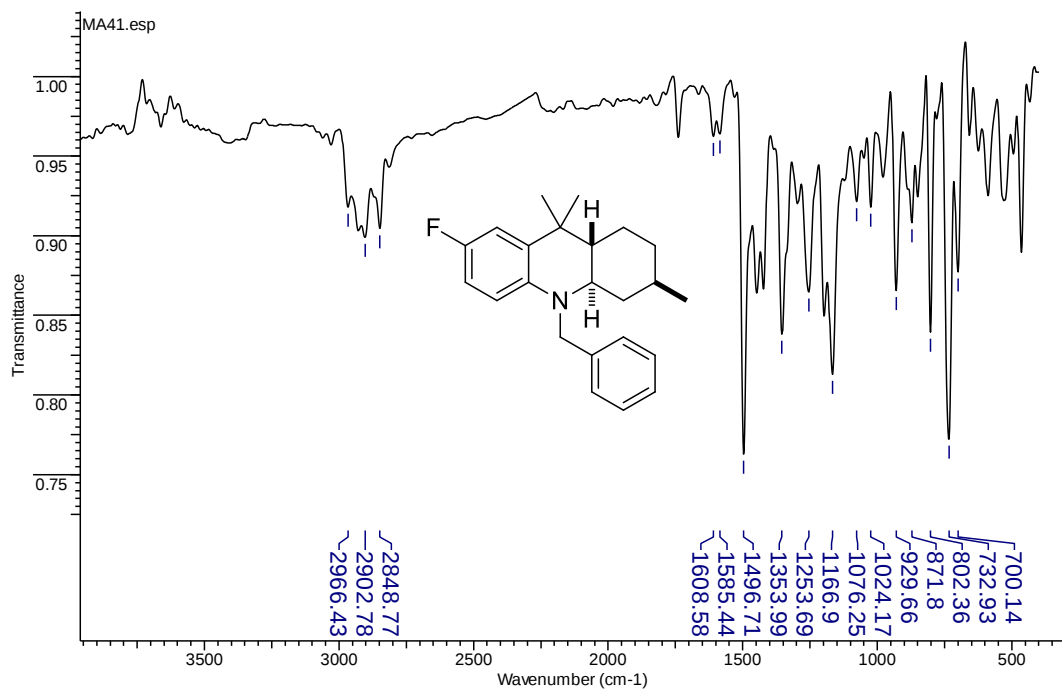
A2. *trans* N-bencil-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 3b



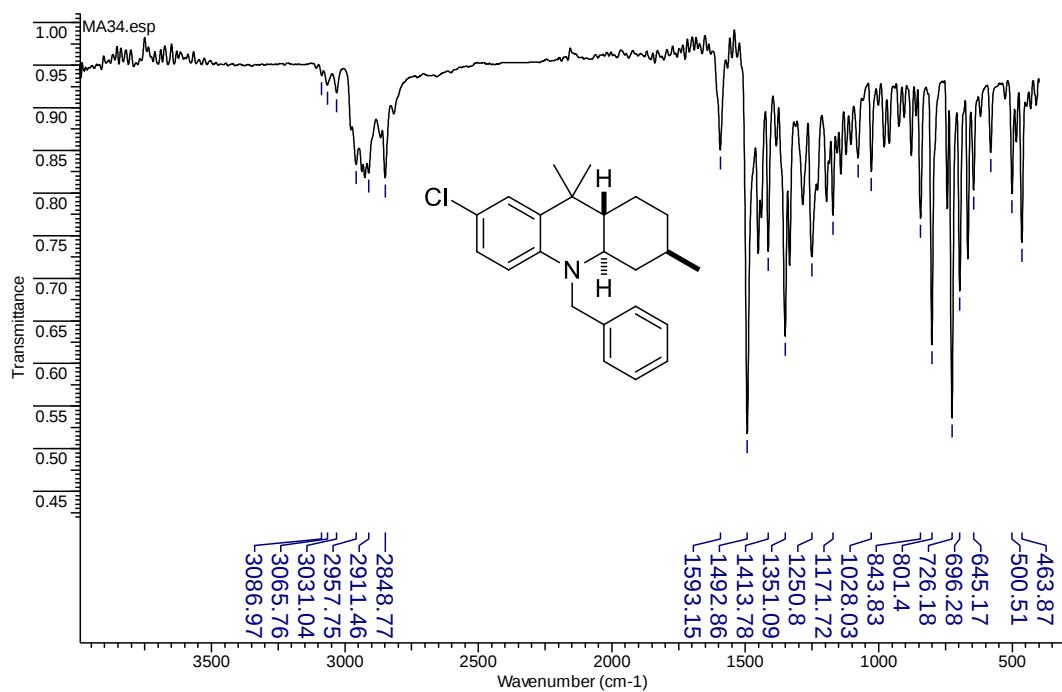
A3. *trans* N-bencil-7-metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3c**



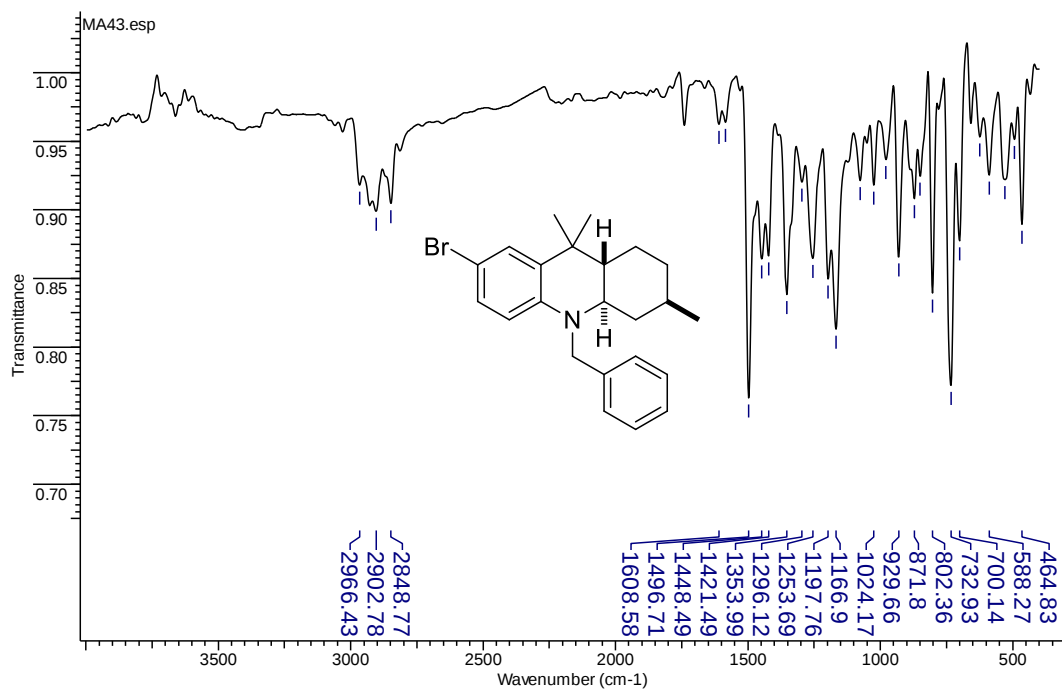
A4. *trans* N-bencil-7-fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3d**



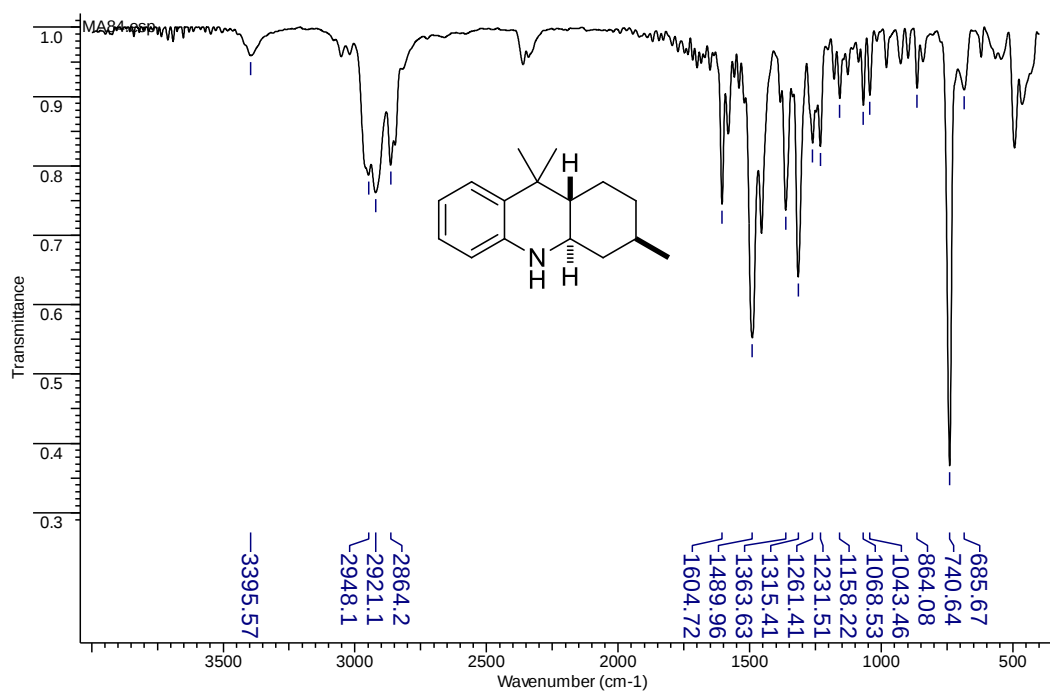
A5. *trans* N-bencil-7-cloro-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3e**



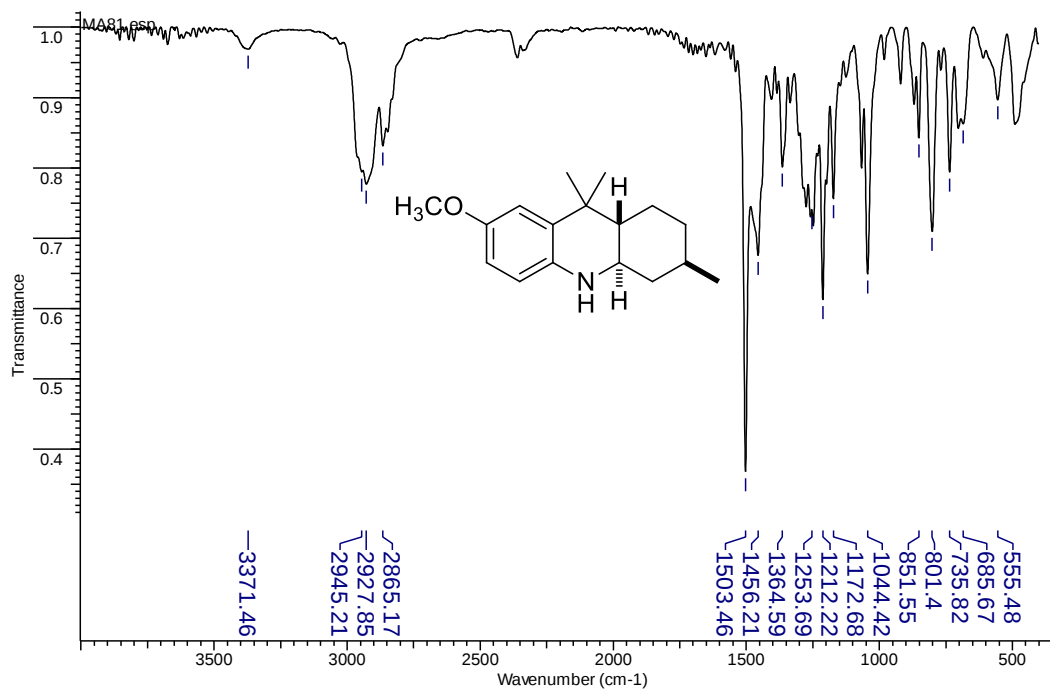
A6. *trans* N-bencil-7-bromo-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3f**



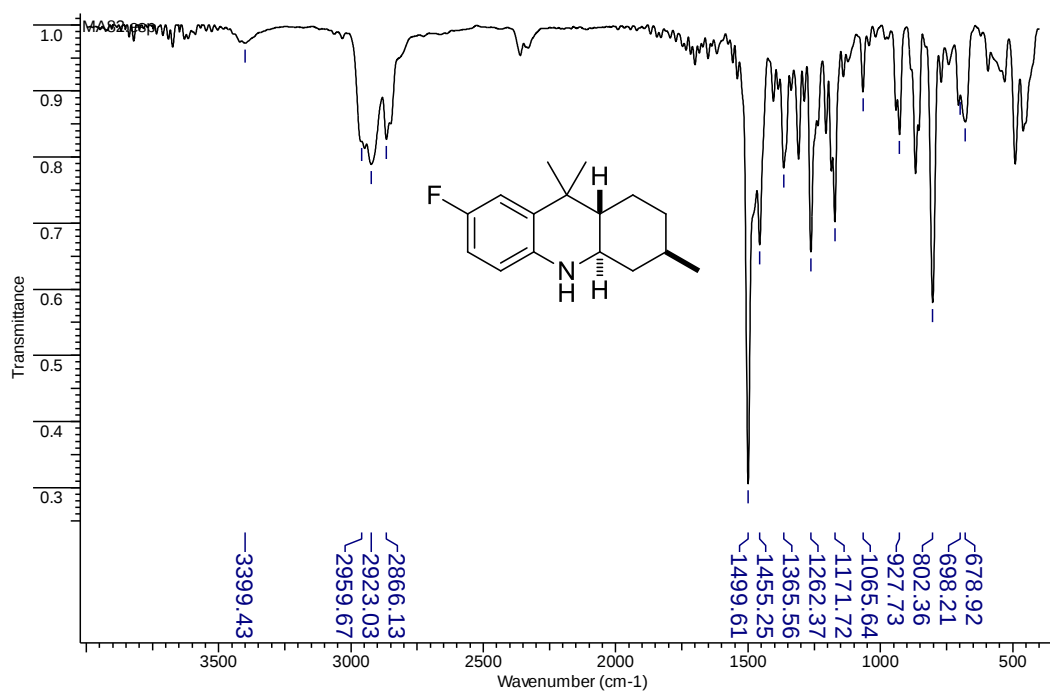
A7. *trans* 3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 4a



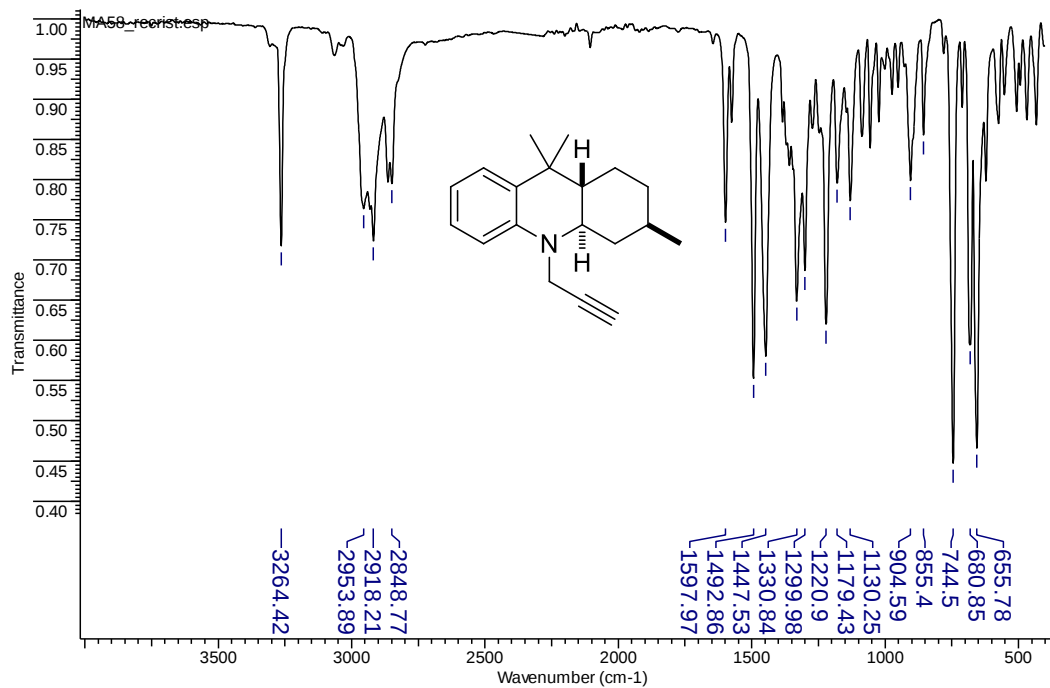
A8. *trans* 7-metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 4b



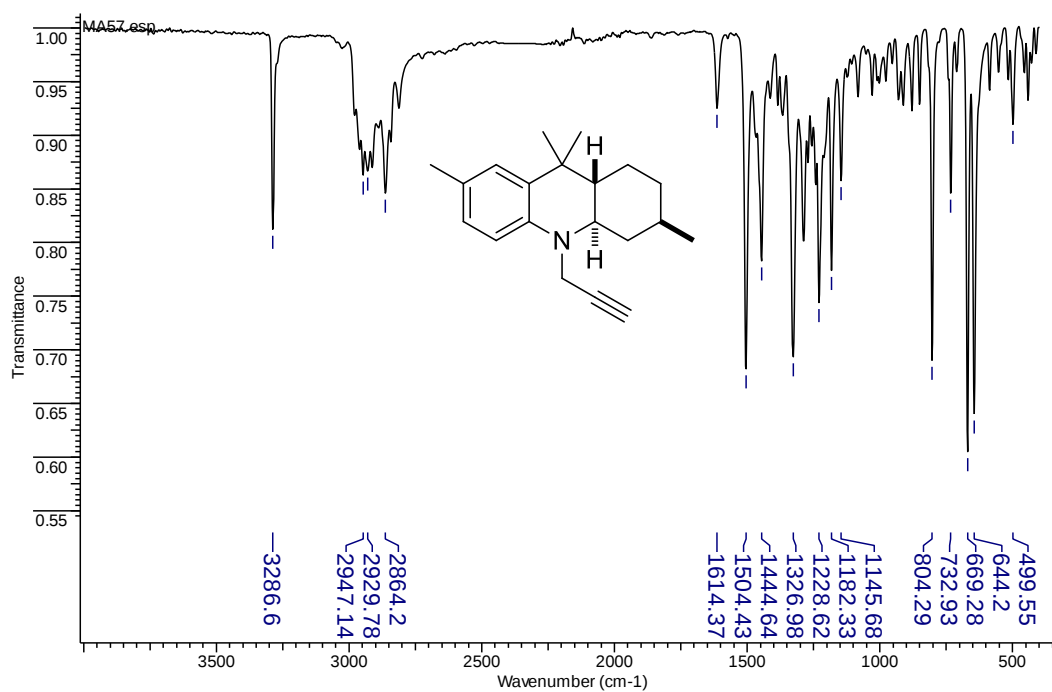
A9. *trans* 7-fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **4c**



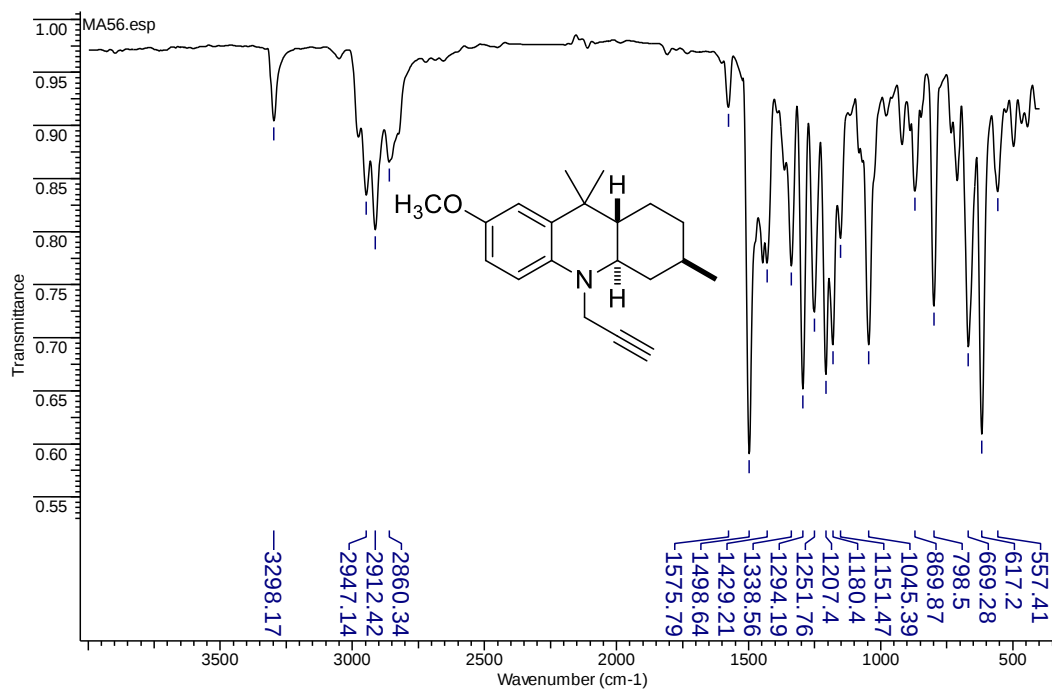
A10. *trans* N-propargil-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6a**



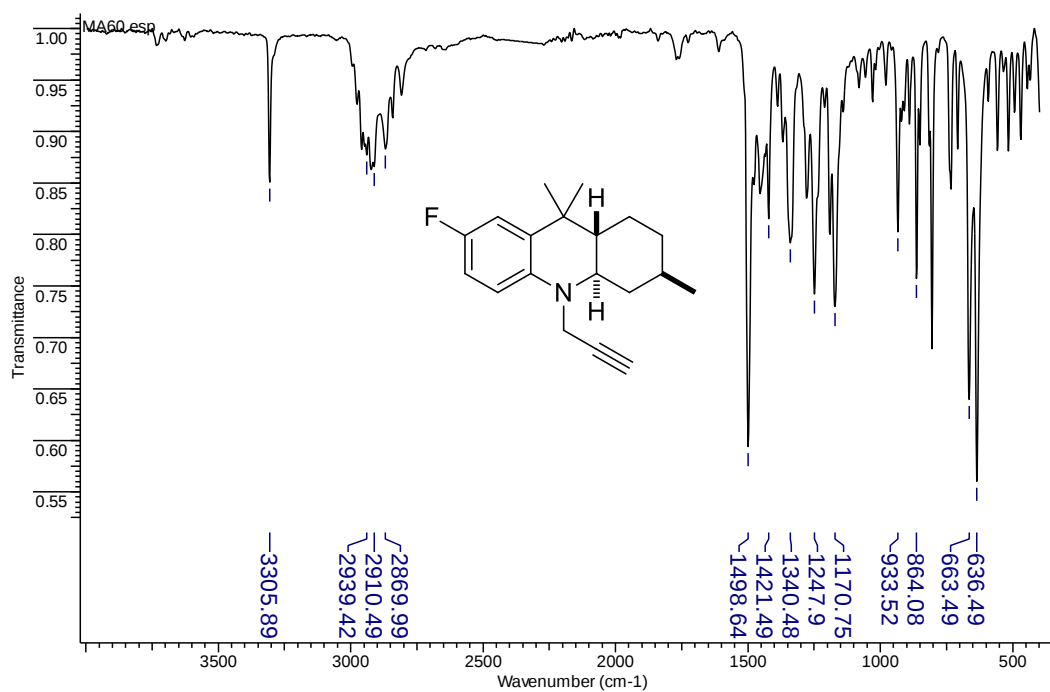
A11. *trans* N-propargil-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6b**



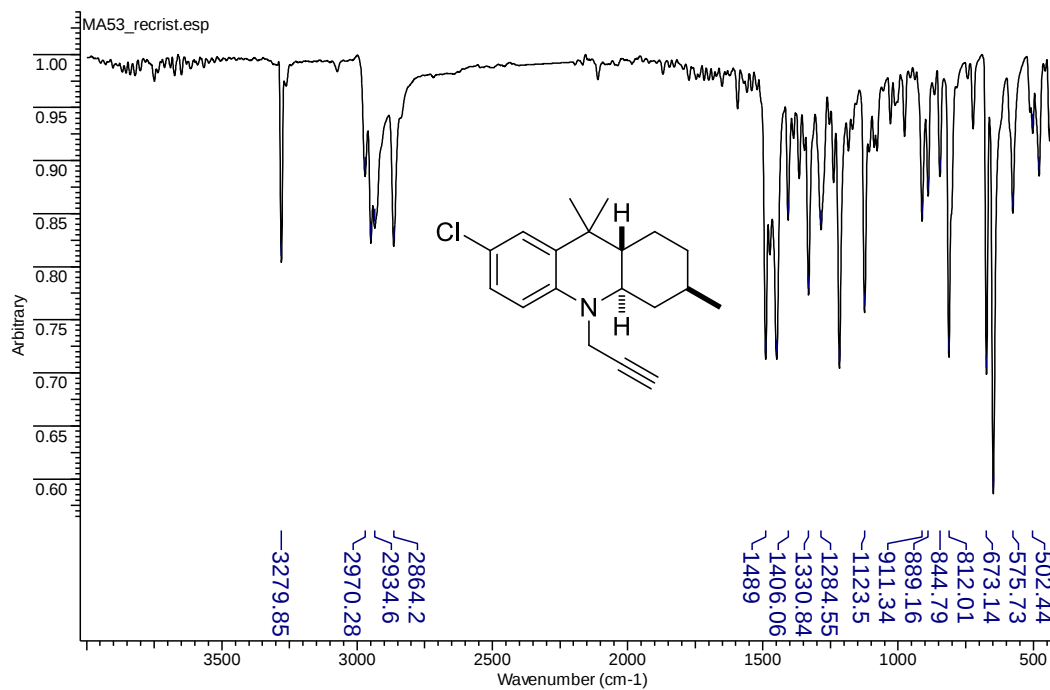
A12. *trans* N-propargil-7-metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6c**



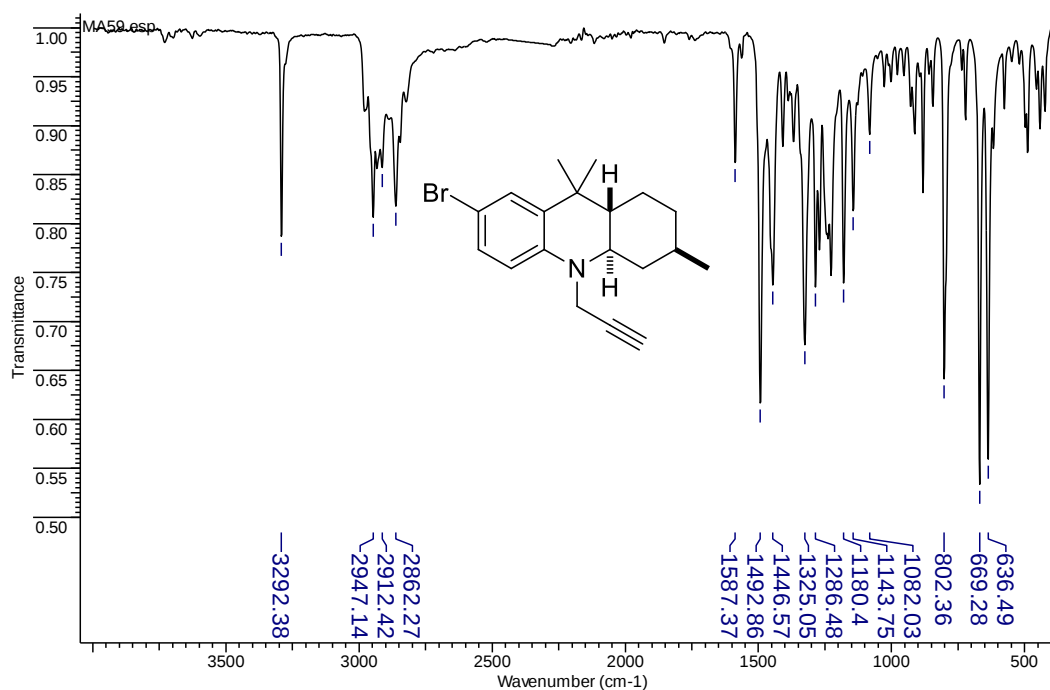
A13. *trans* N-propargil-7-fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6d**



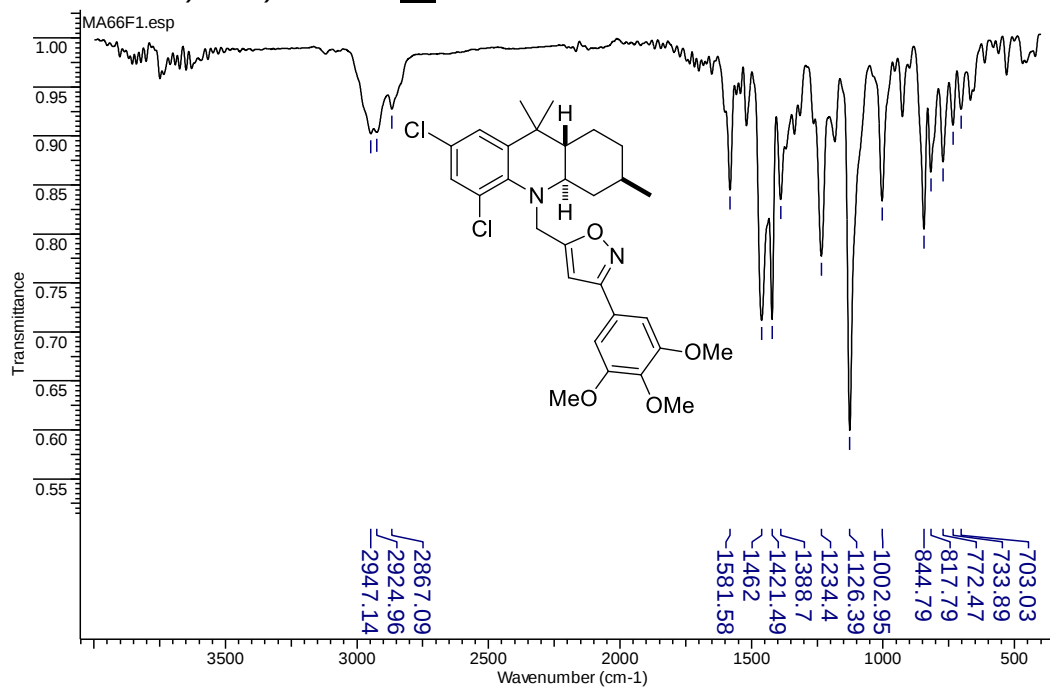
A14. *trans* N-propargil-7-cloro-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6e**



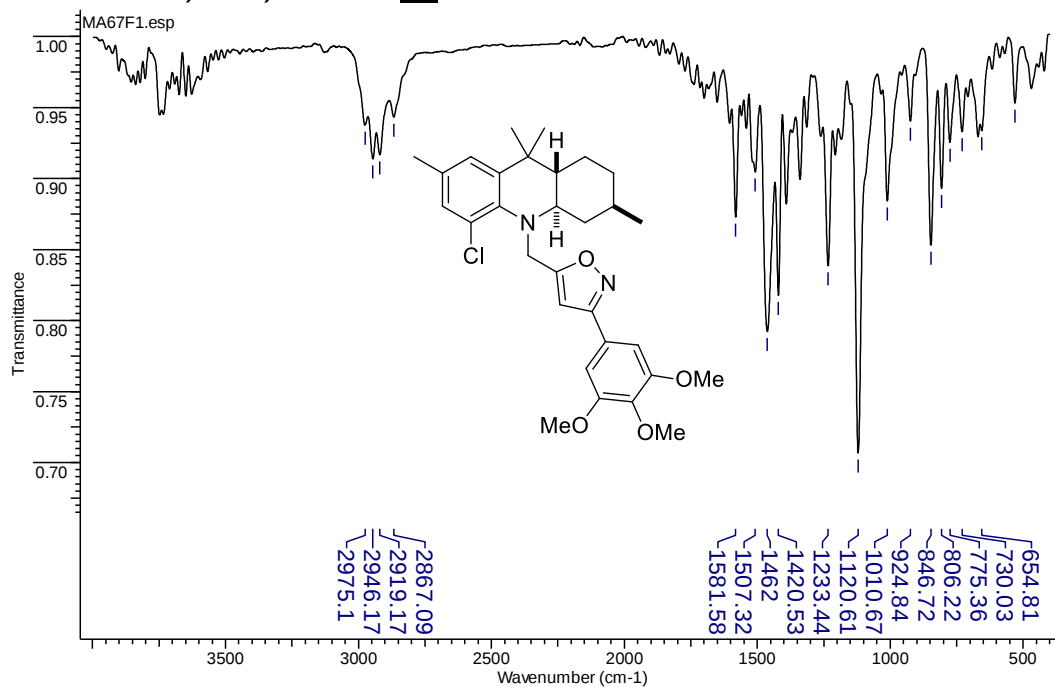
A15. *trans* *N*-propargil-7-bromo-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6f**



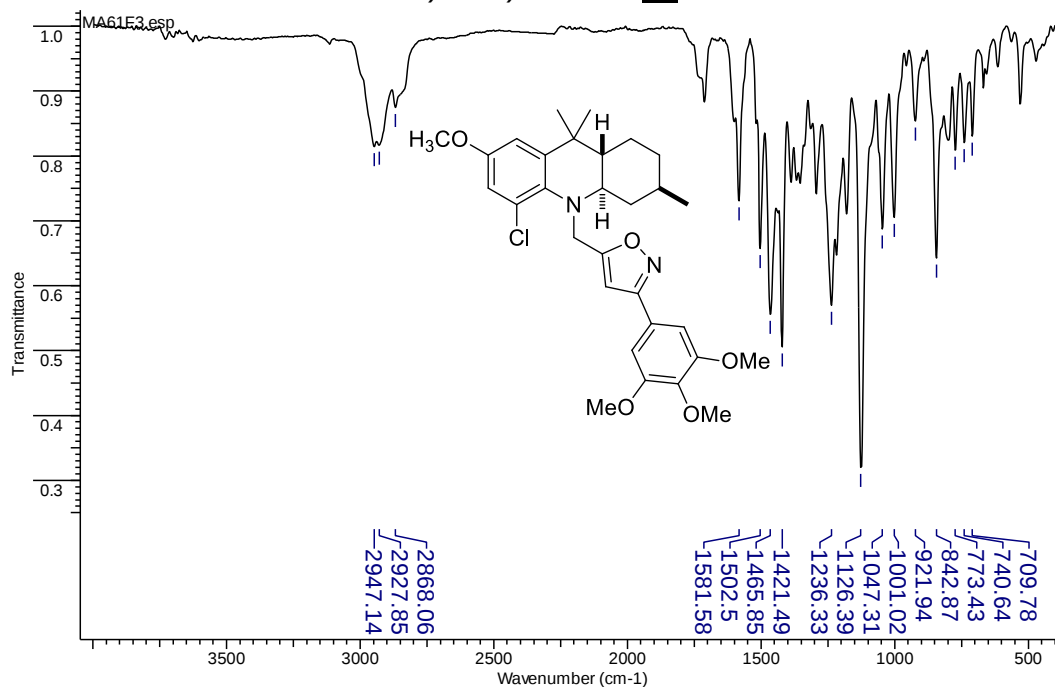
A16. *trans* 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-((5,7-dicloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9a**



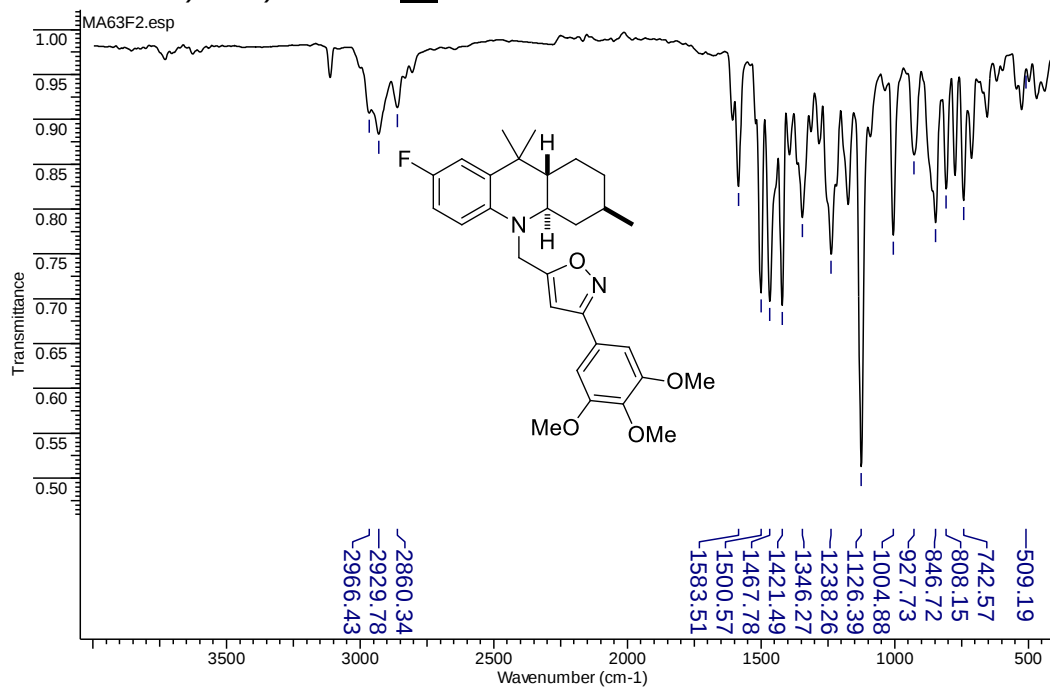
A17. *trans* 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-((5-cloro-3,7,9,9-tetrametil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9b**



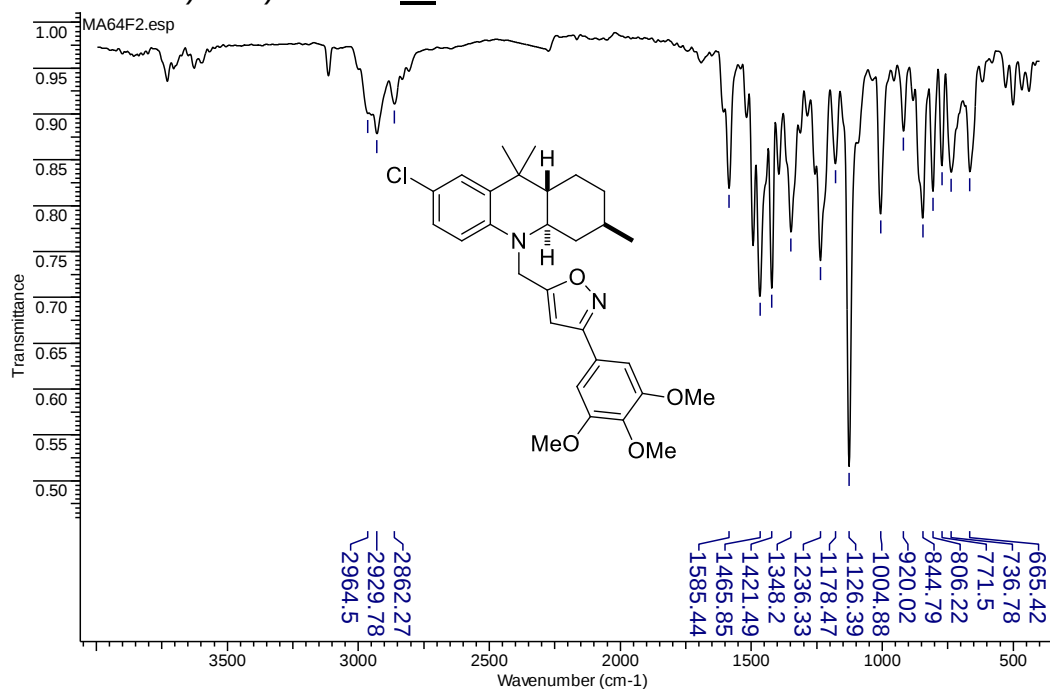
A18. *trans* 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-((5-cloro-7-metoxi-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9c**



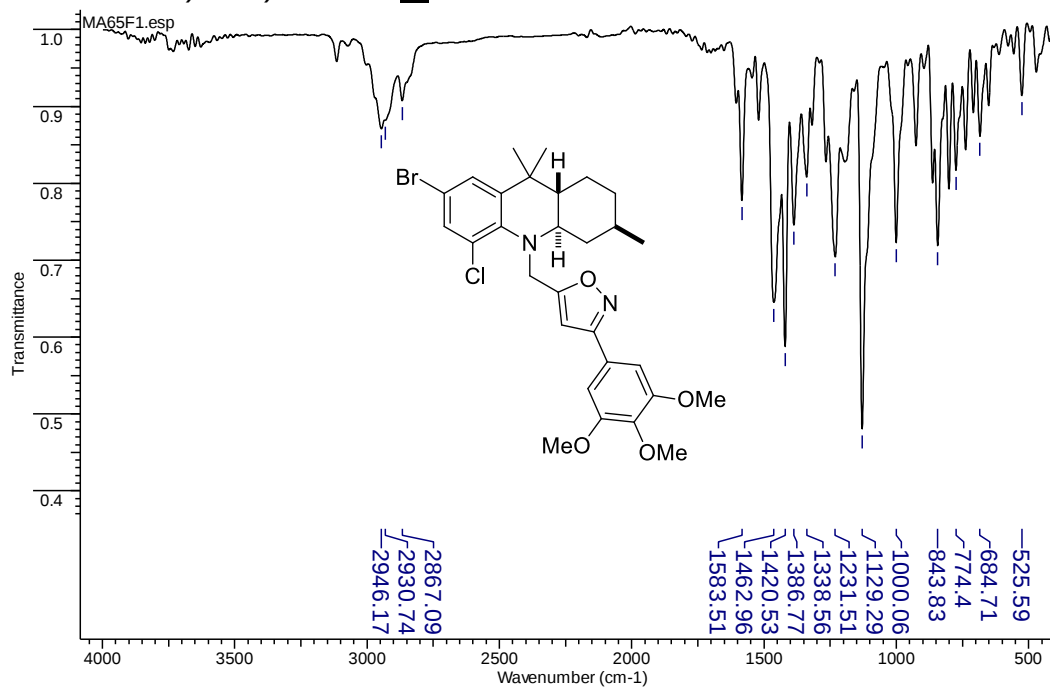
A19. *trans* 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-((7-fluor-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9d**



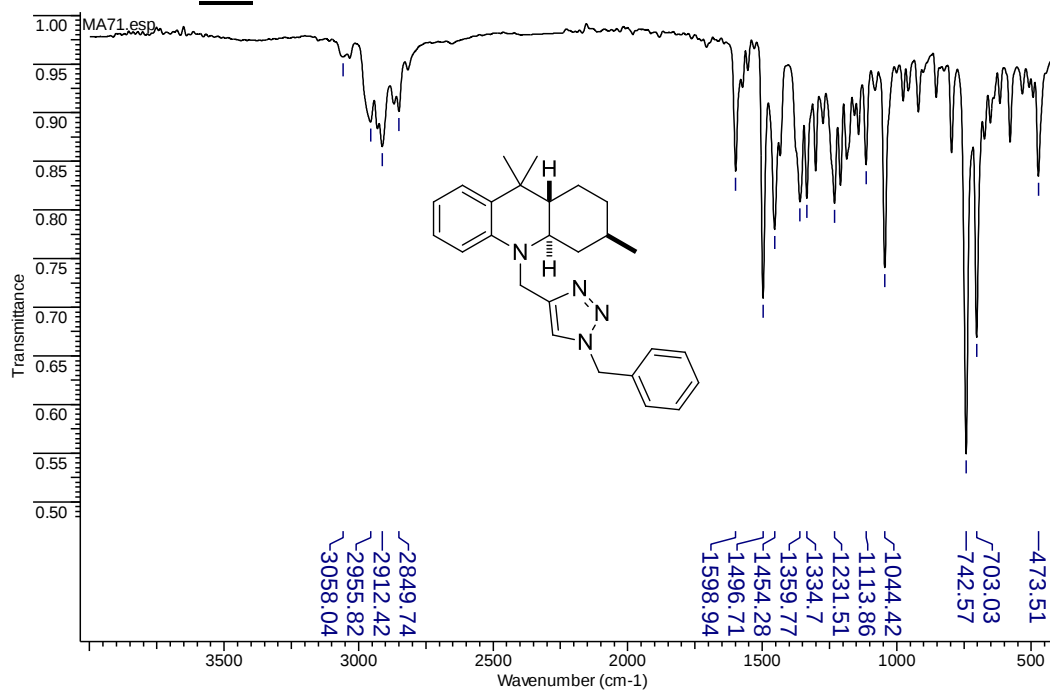
A20. *trans* 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-((7-cloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9e**



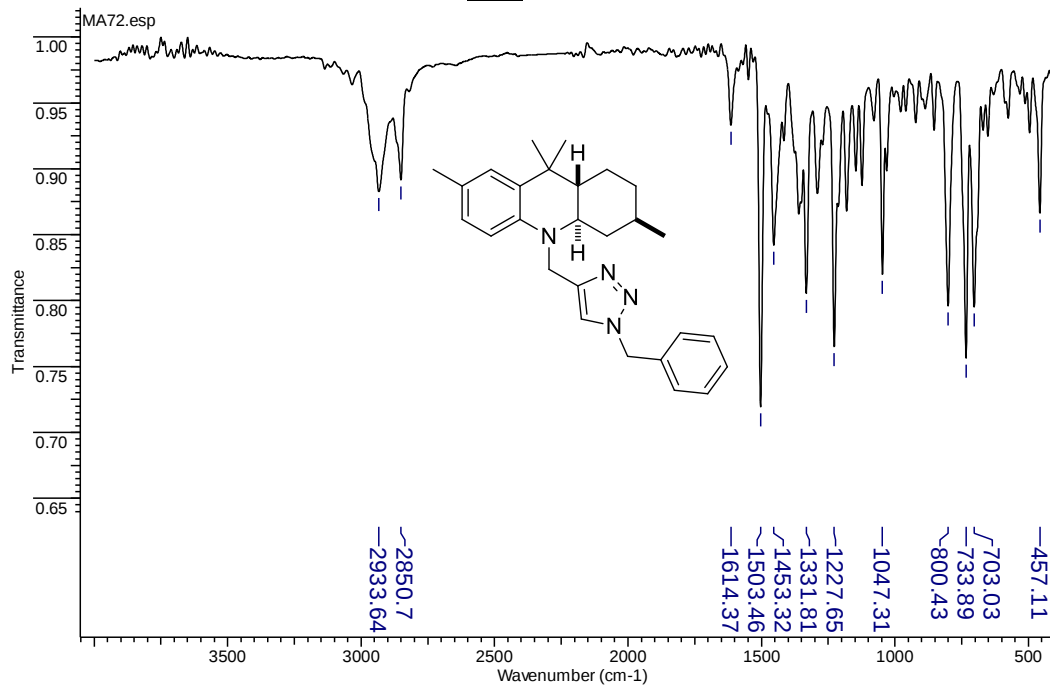
A21. *trans* 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-((7-cloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9f**



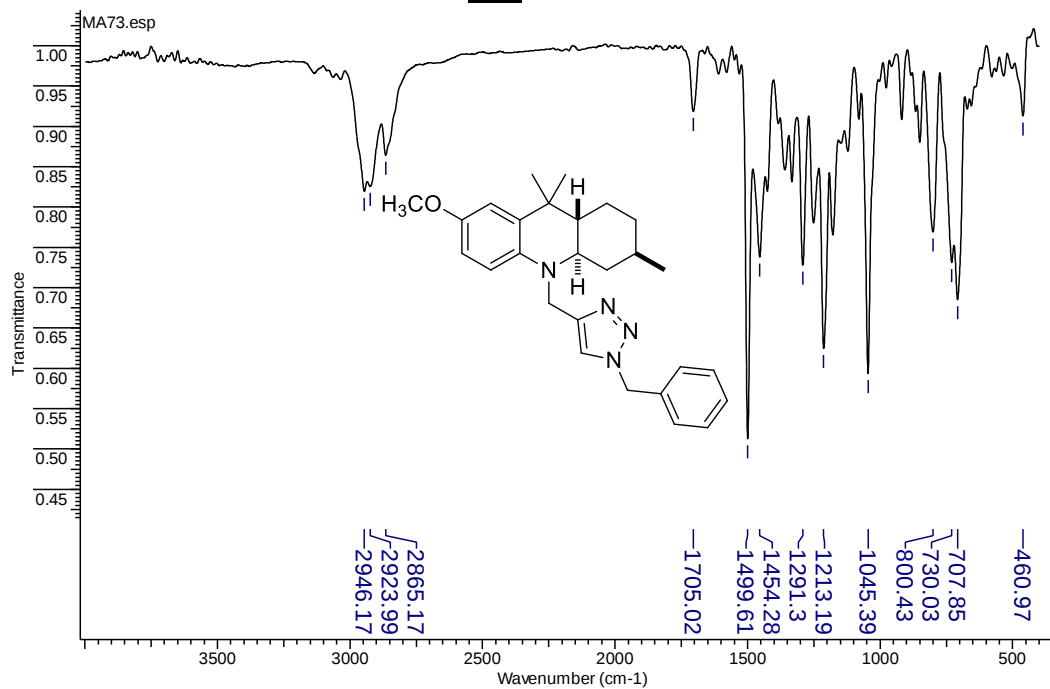
A22. *trans* 10-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11a**



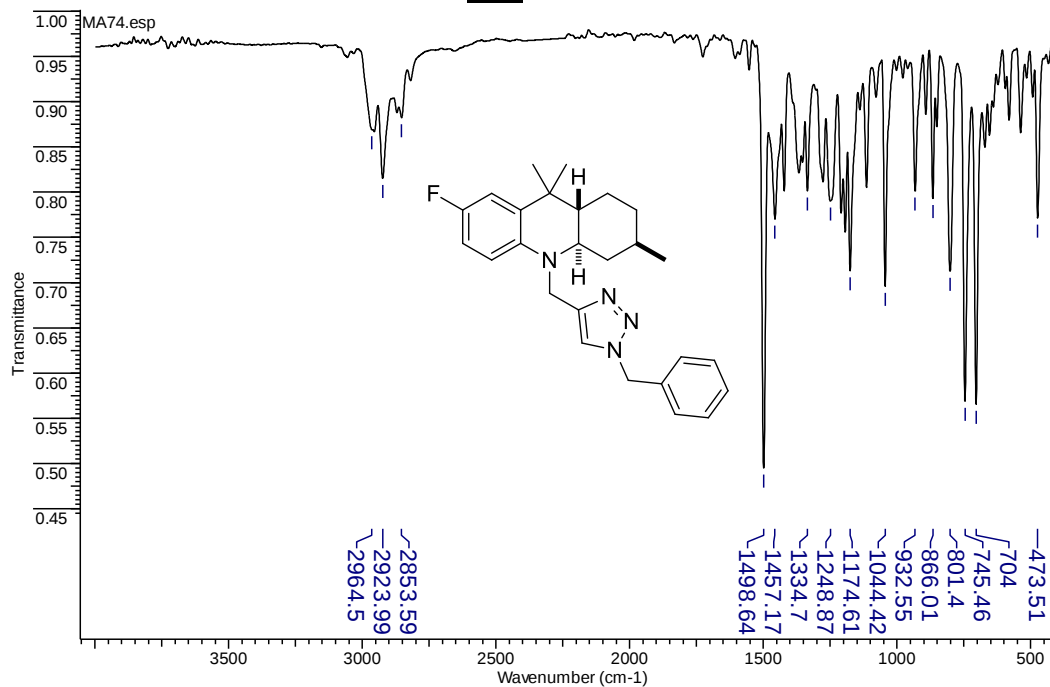
A23. *trans* 10-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11b**



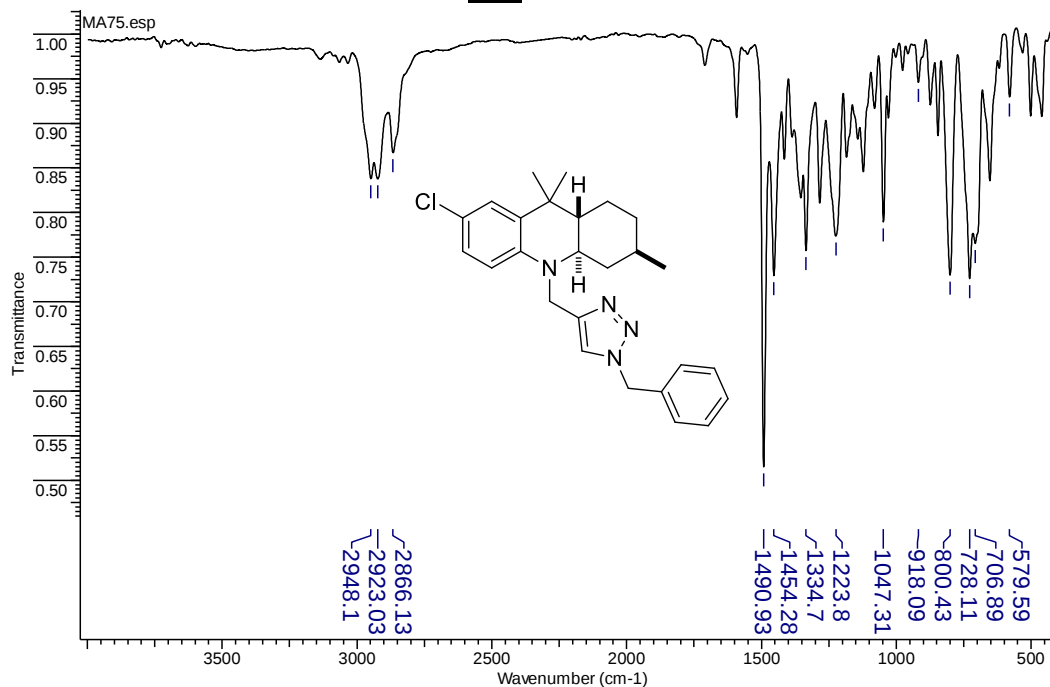
A24. *trans* 10-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3,9,9-trimetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11c**



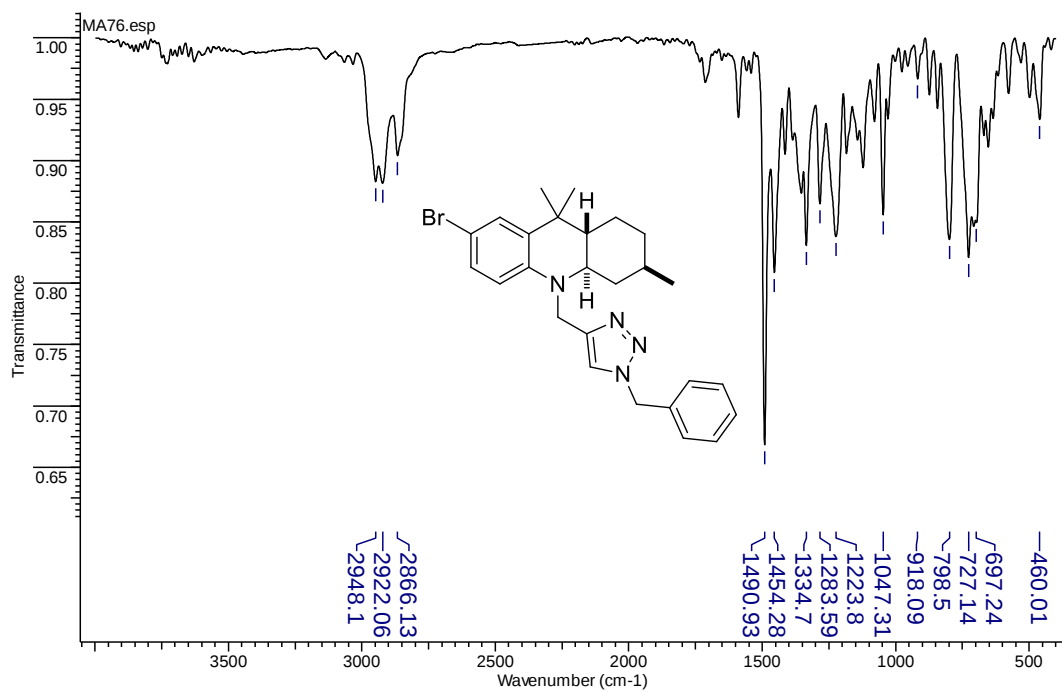
A25. *trans* 10-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-fluor-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11d**



A26. *trans* 10-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-cloro-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11e**

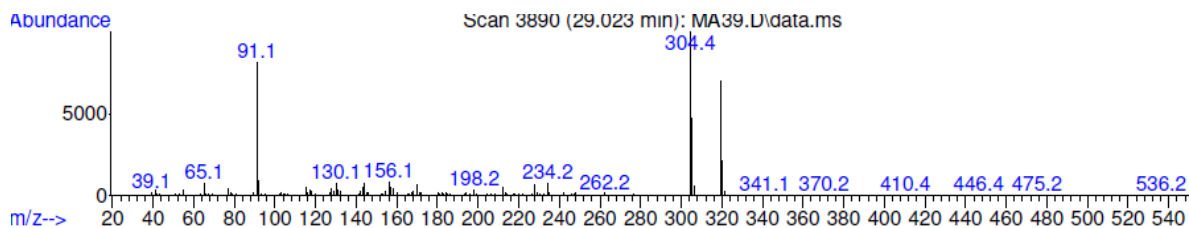


A27. *trans* 10-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-bromo-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11f**

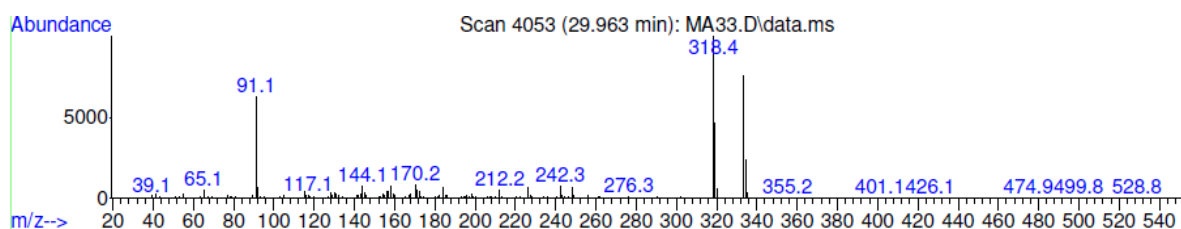


ANEXO B: Espectros de masas de los compuestos sintetizados

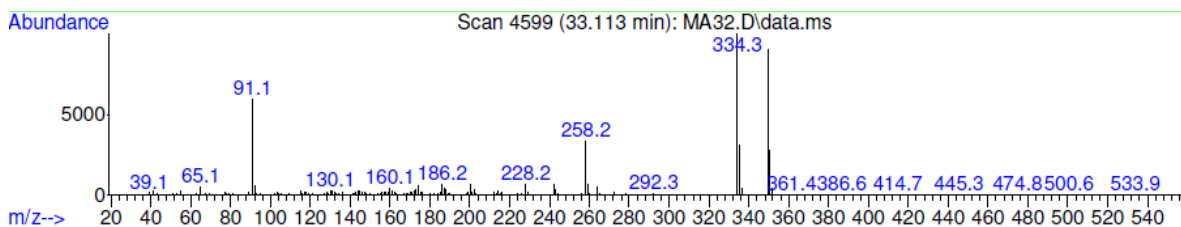
B1. *trans* N-bencil-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3a**



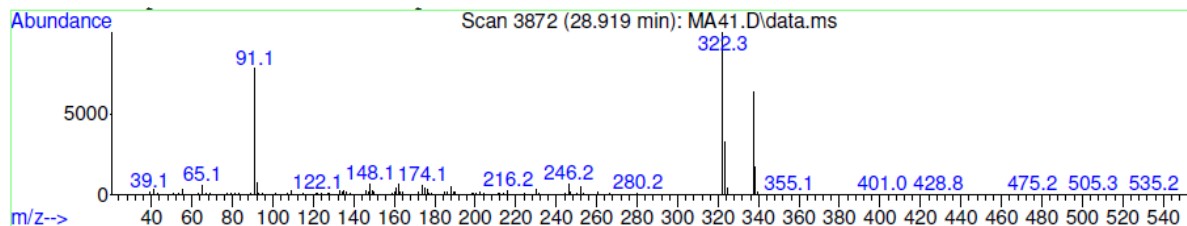
B2. *trans* N-bencil-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3b**



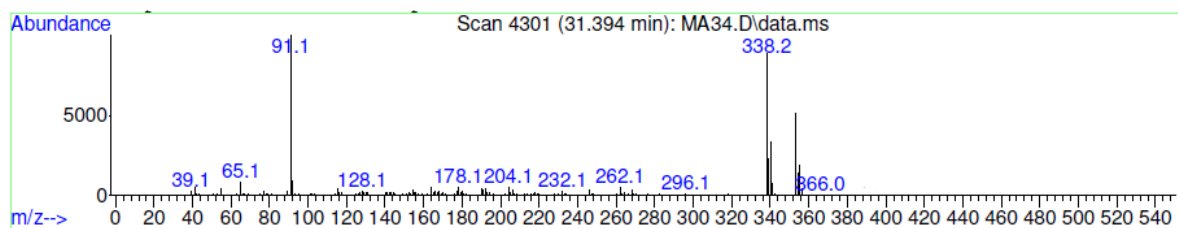
B3. *trans* N-bencil-7-metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3c**



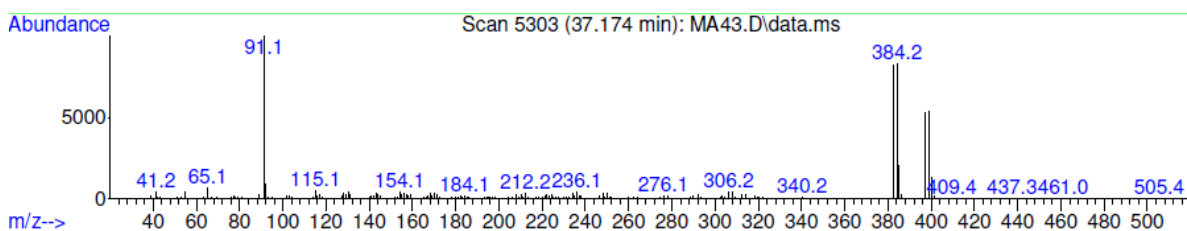
B4. *trans* N-bencil-7-fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3d**



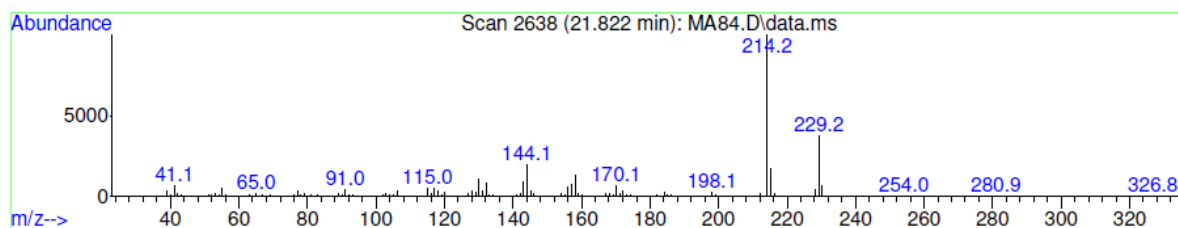
B5. *trans* N-bencil-7-cloro-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3e**



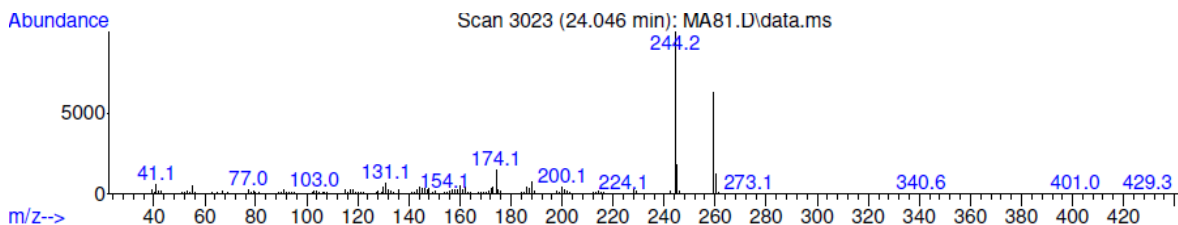
B6. *trans* N-bencil-7-bromo-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3f**



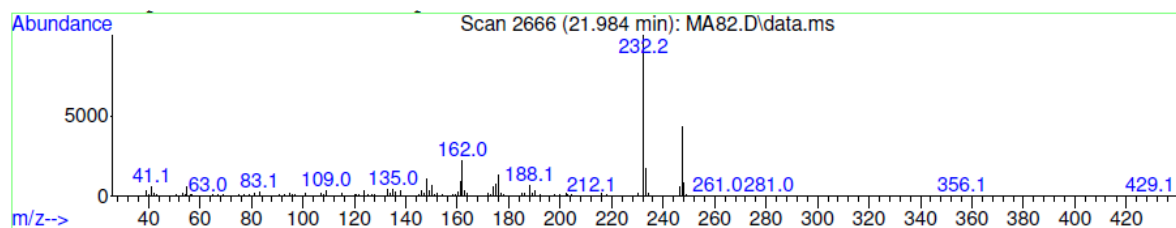
B7. *trans* 3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **4a**



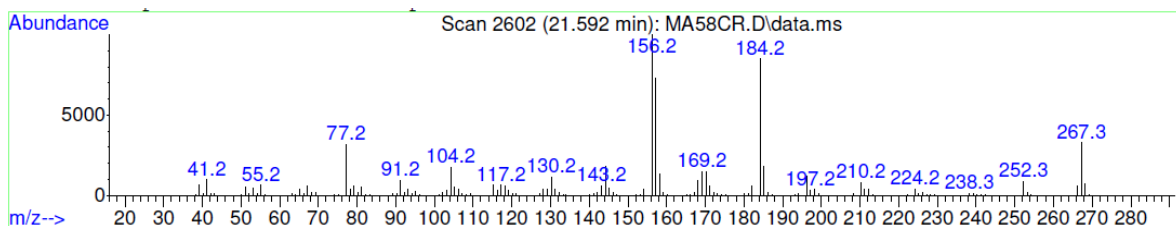
B8. *trans* 7-metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **4b**



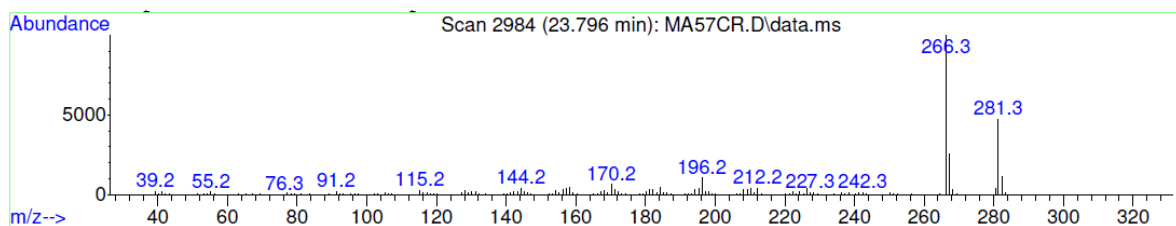
B9. *trans* 7-fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **4c**



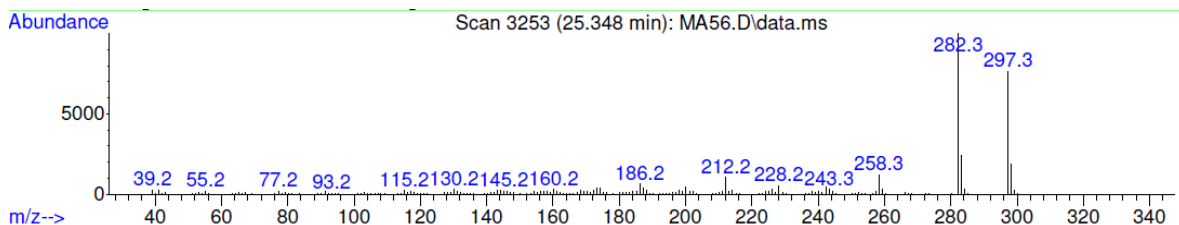
B10. *trans* N-propargil-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6a**



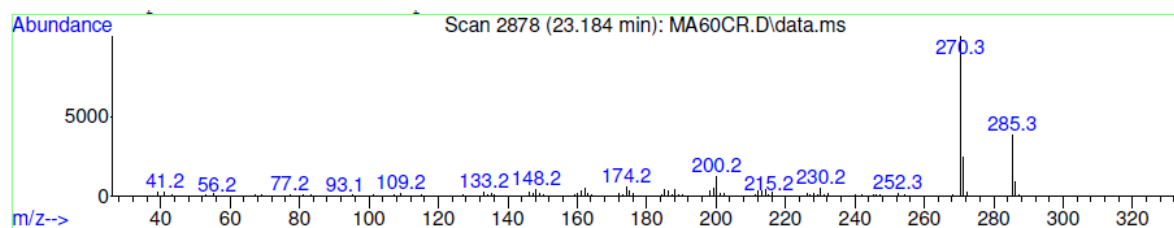
B11. *trans* N-propargil-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6b**



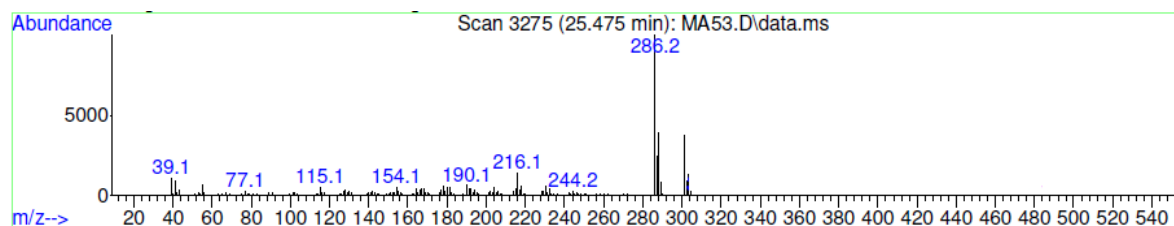
B12. *trans* N-propargil-7-metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6c**



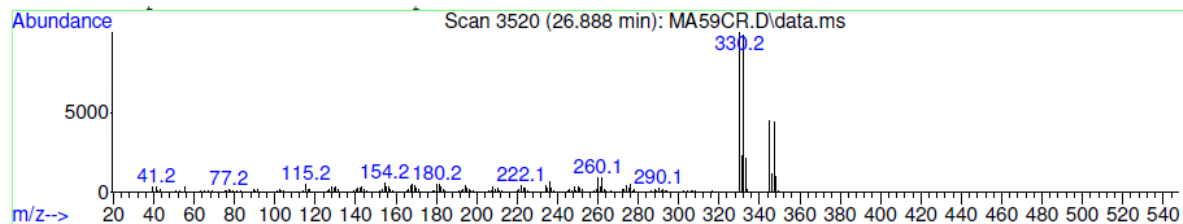
B13. *trans* N-propargil-7-fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6d**



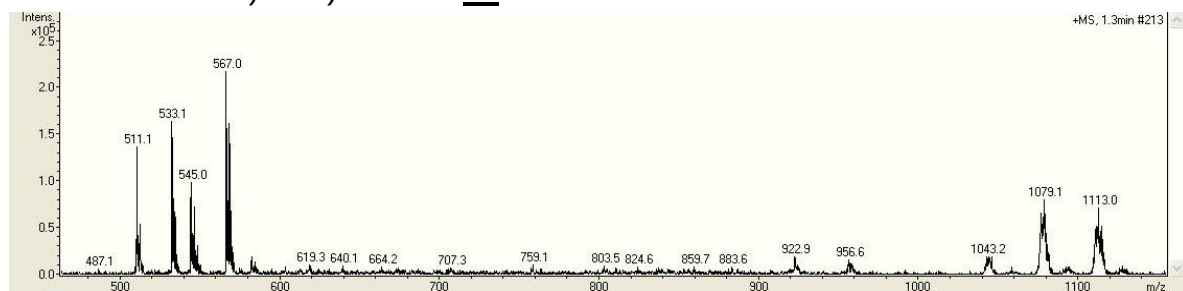
B14. *trans* N-propargil-7-cloro-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6e**



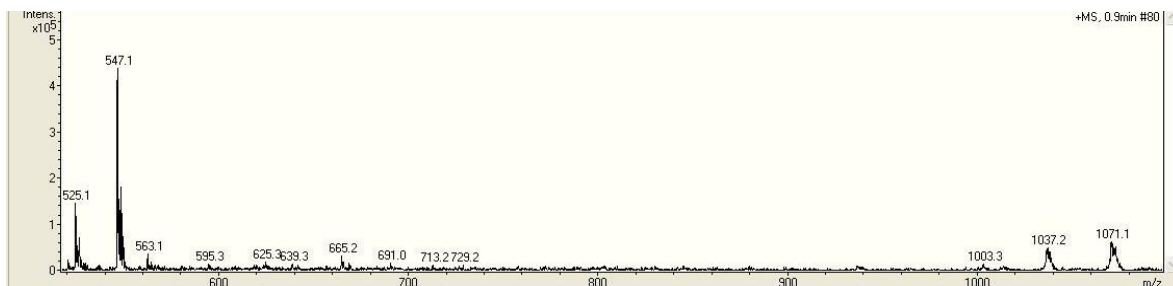
B15. *trans* N-Propargil-7-bromo-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6f**



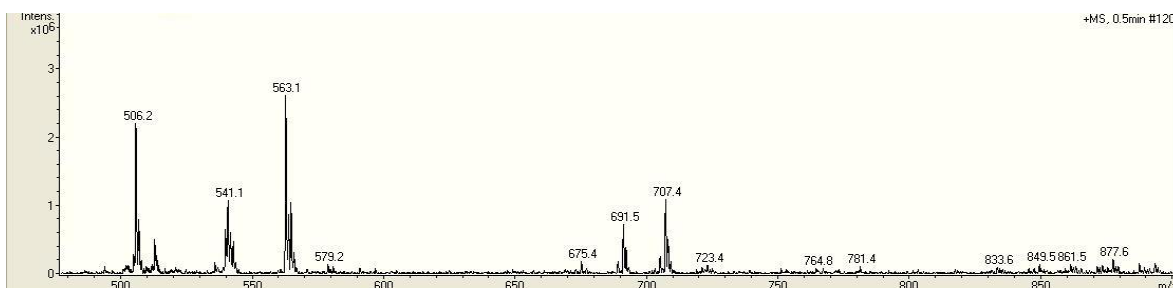
B16. *trans* 3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((5,7-dicloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9a**



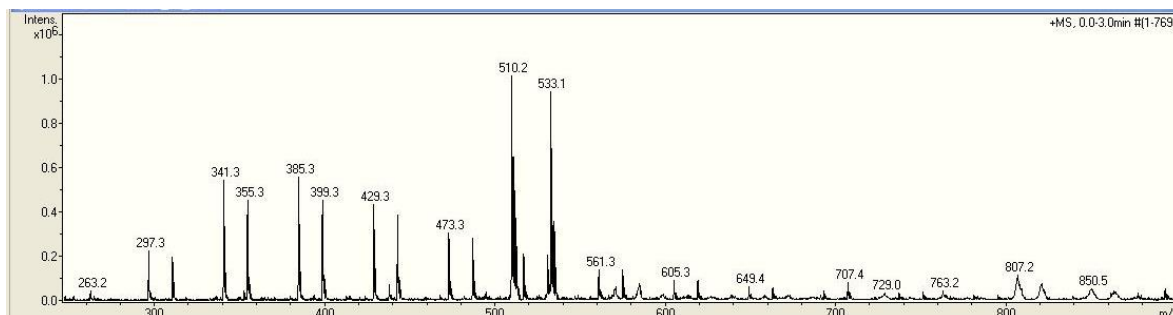
B17. *trans* 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-((5-cloro-3,7,9,9-tetrametil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9b**



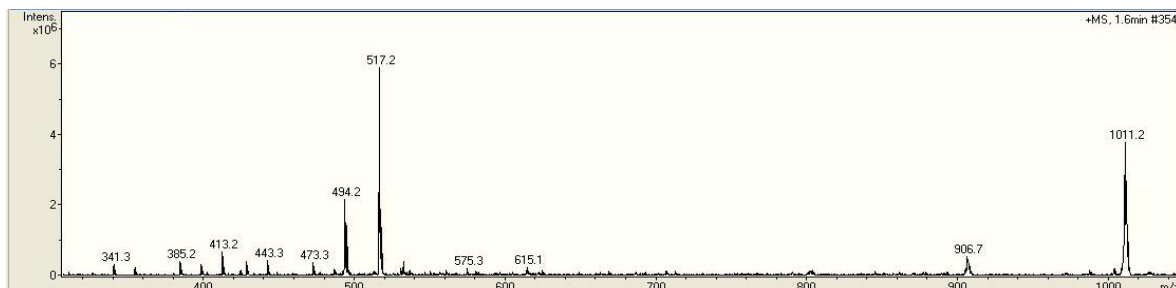
B18. *trans* 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-((5-cloro-7-metoxi-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9c**



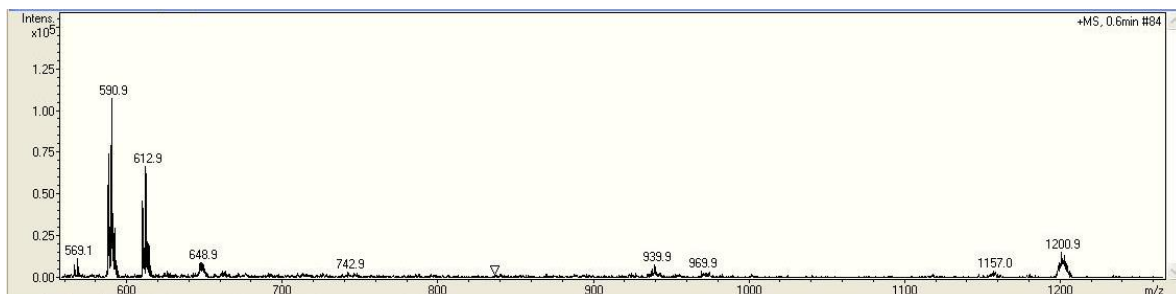
B19. *trans* 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-((7-fluor-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9d**



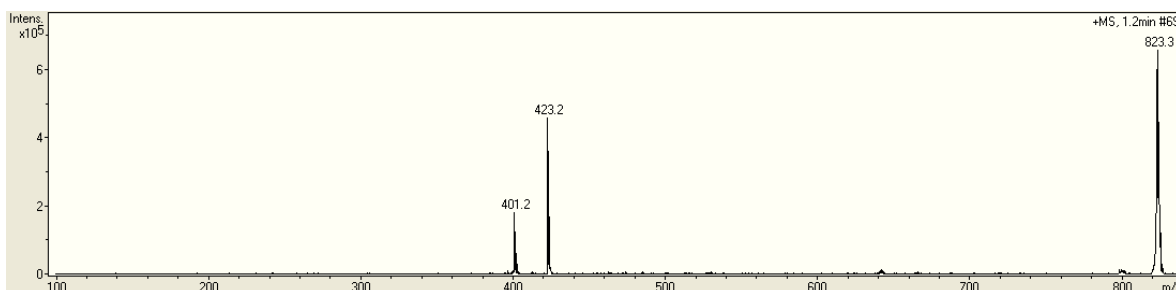
B20. *trans* 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-((7-cloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9e**



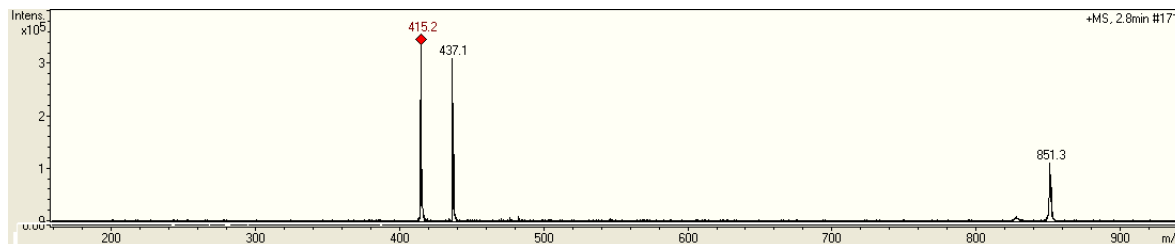
B21. *trans* 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-((7-cloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9f**



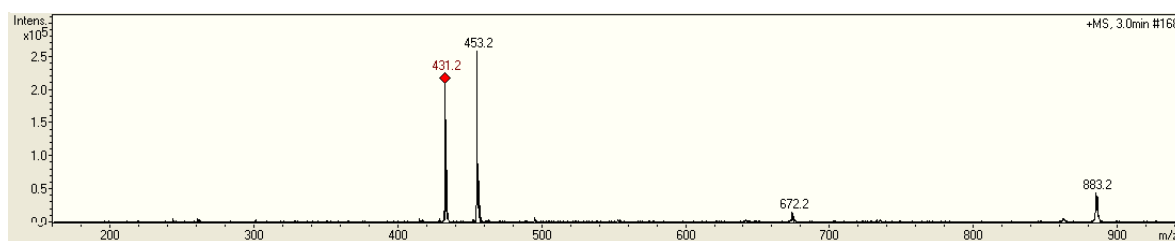
B22. *trans* 10-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11a**



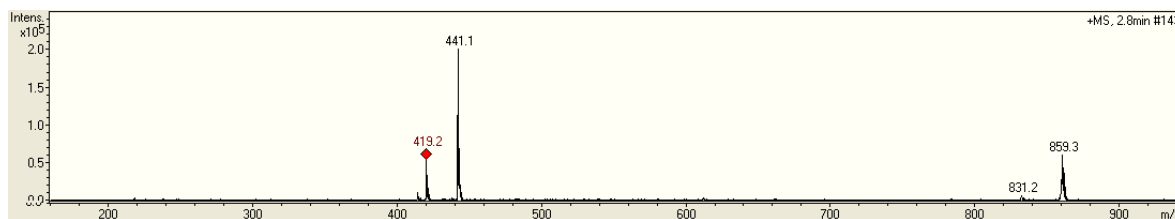
B23. *trans* 10-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11b**



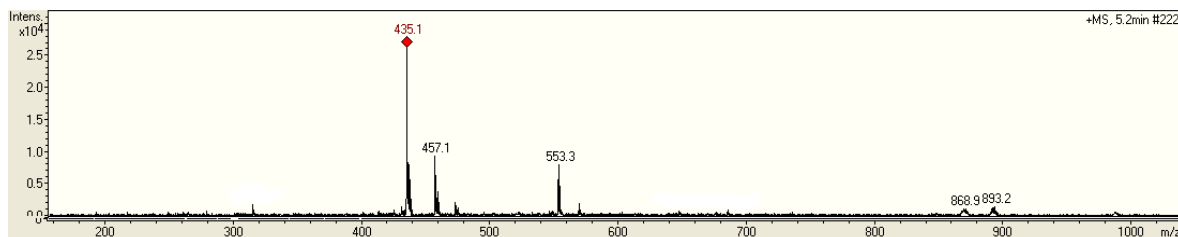
B24. *trans* 10-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,9,9-trimetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11c**



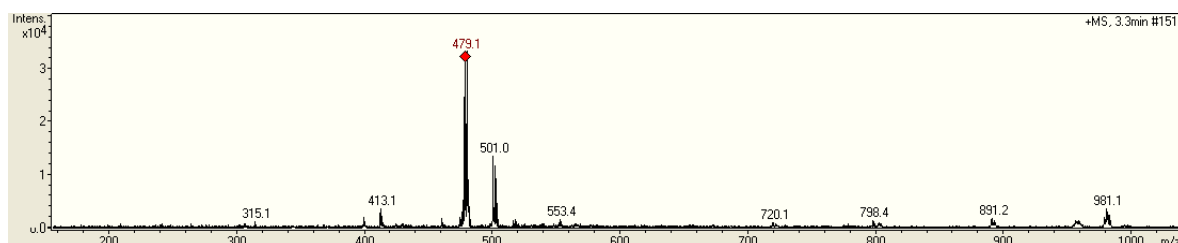
B25. *trans* 10-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-fluor-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11d**



B26. *trans* 10-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-cloro-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11e**

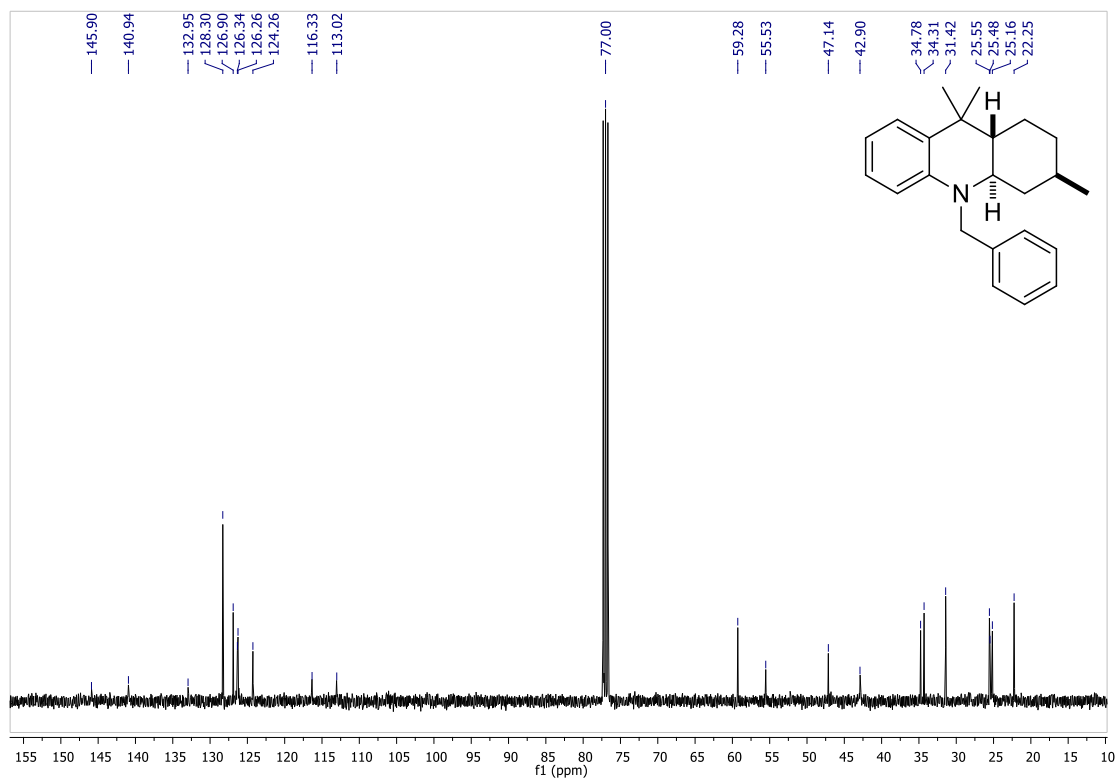
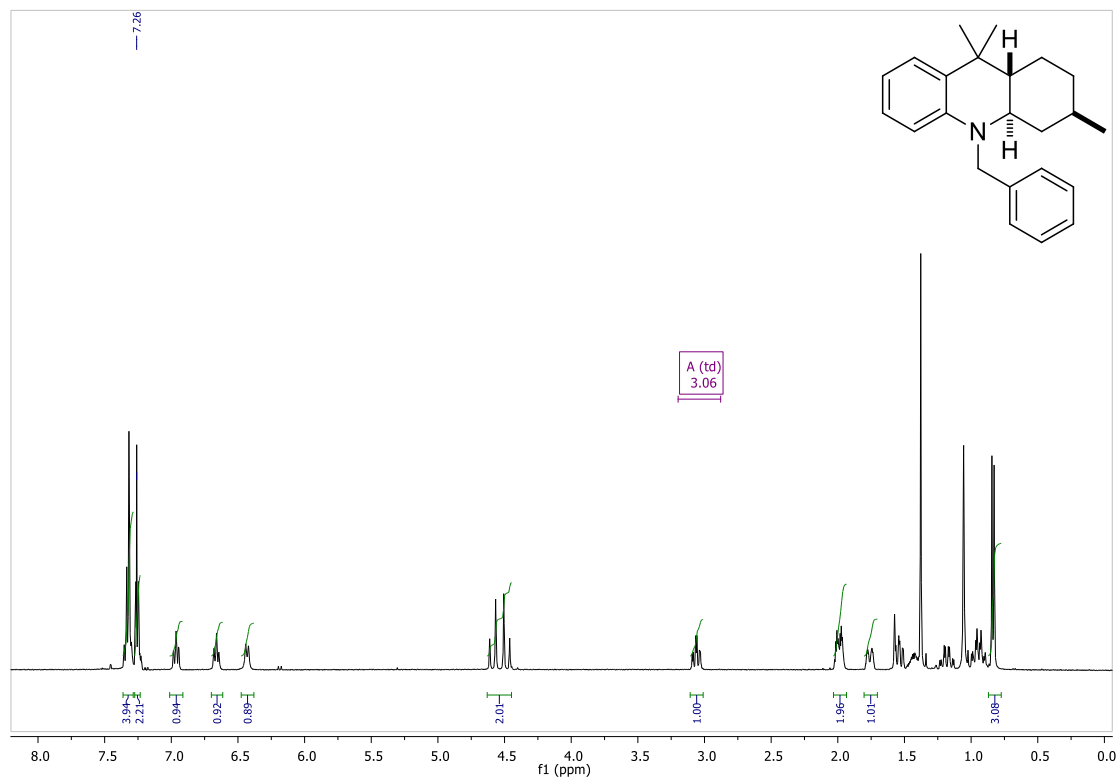


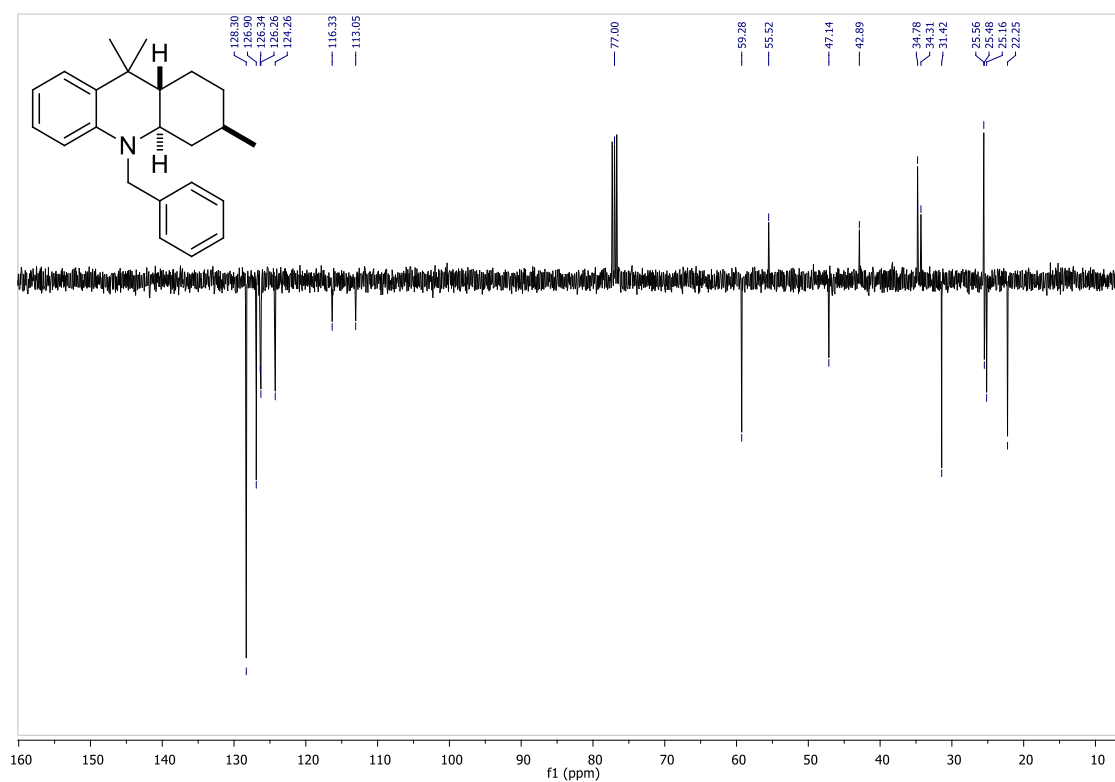
B27. *trans* 10-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-bromo-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11f**



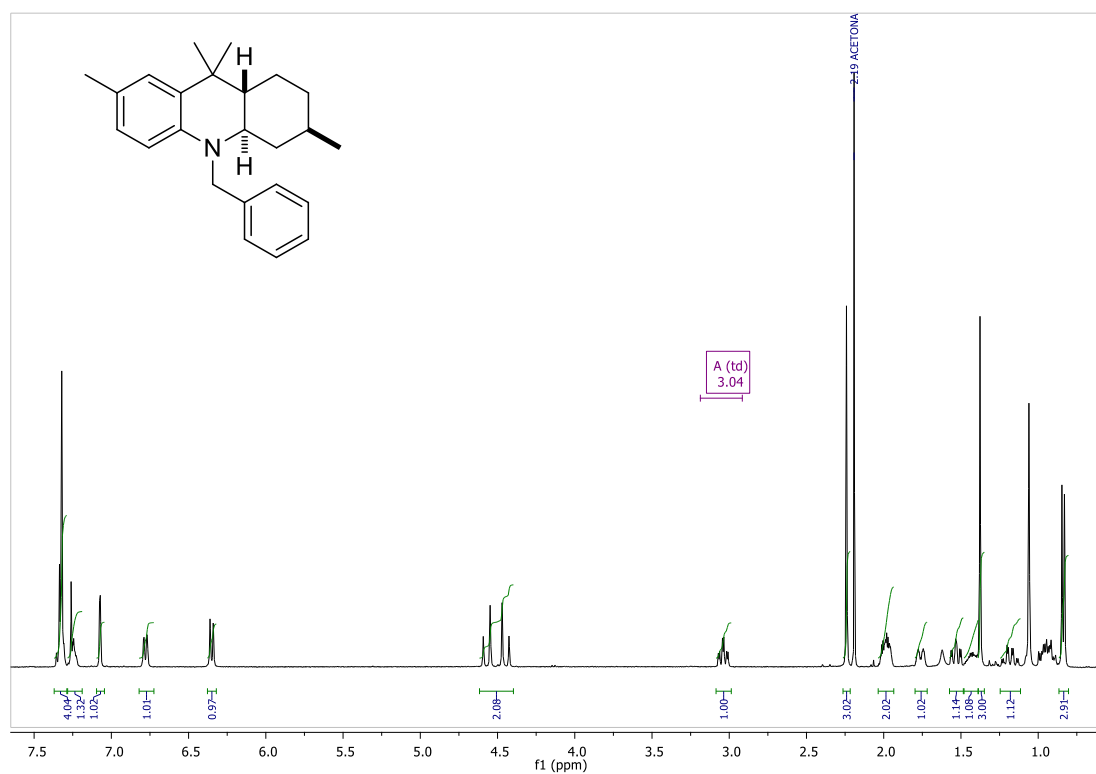
Anexo C: Espectros de RMN de los compuestos sintetizados

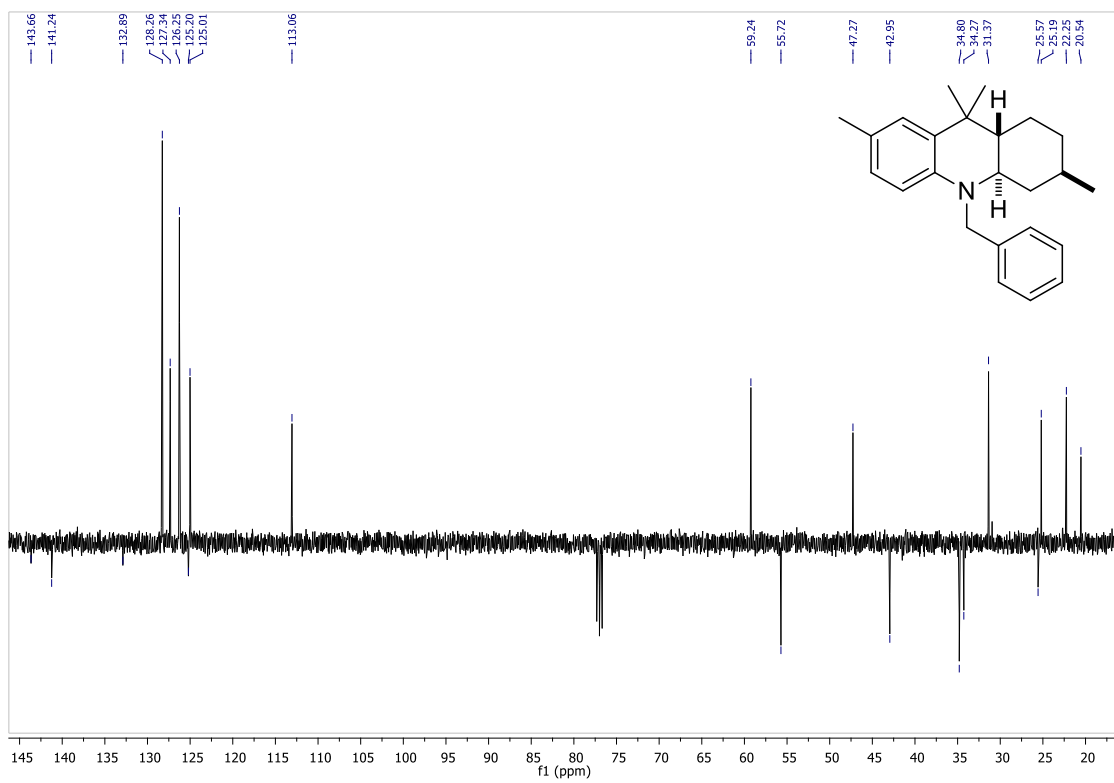
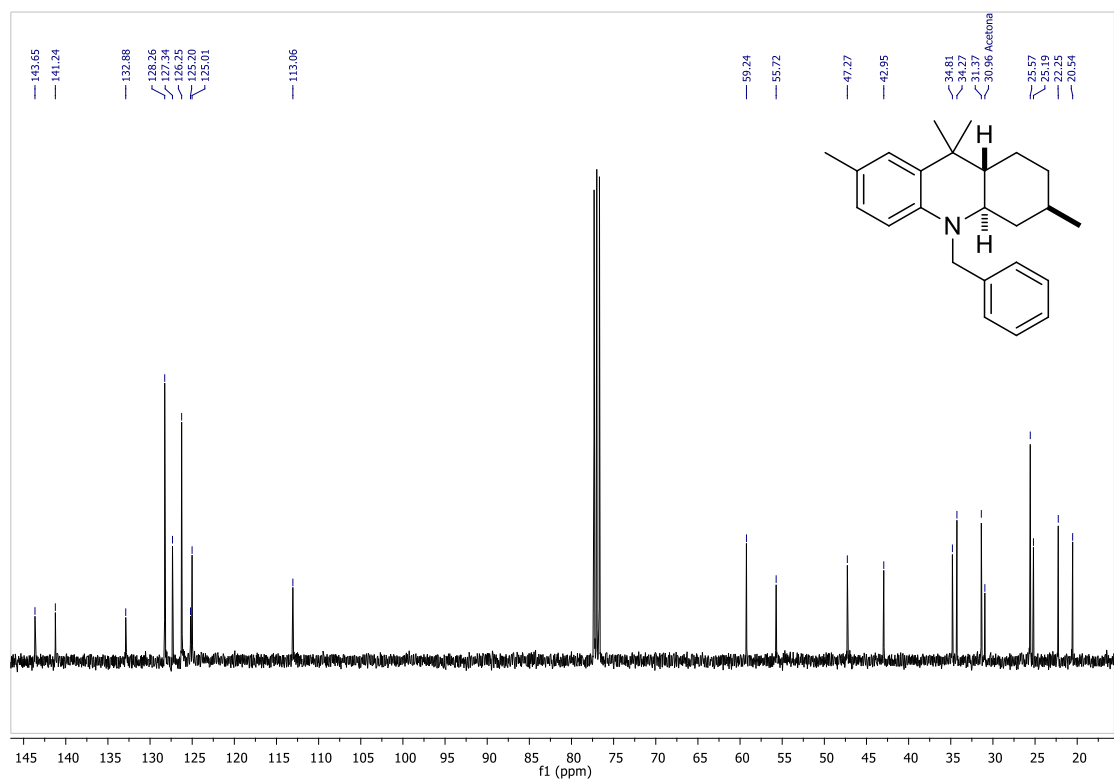
C1. *trans* N-bencil-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 3a



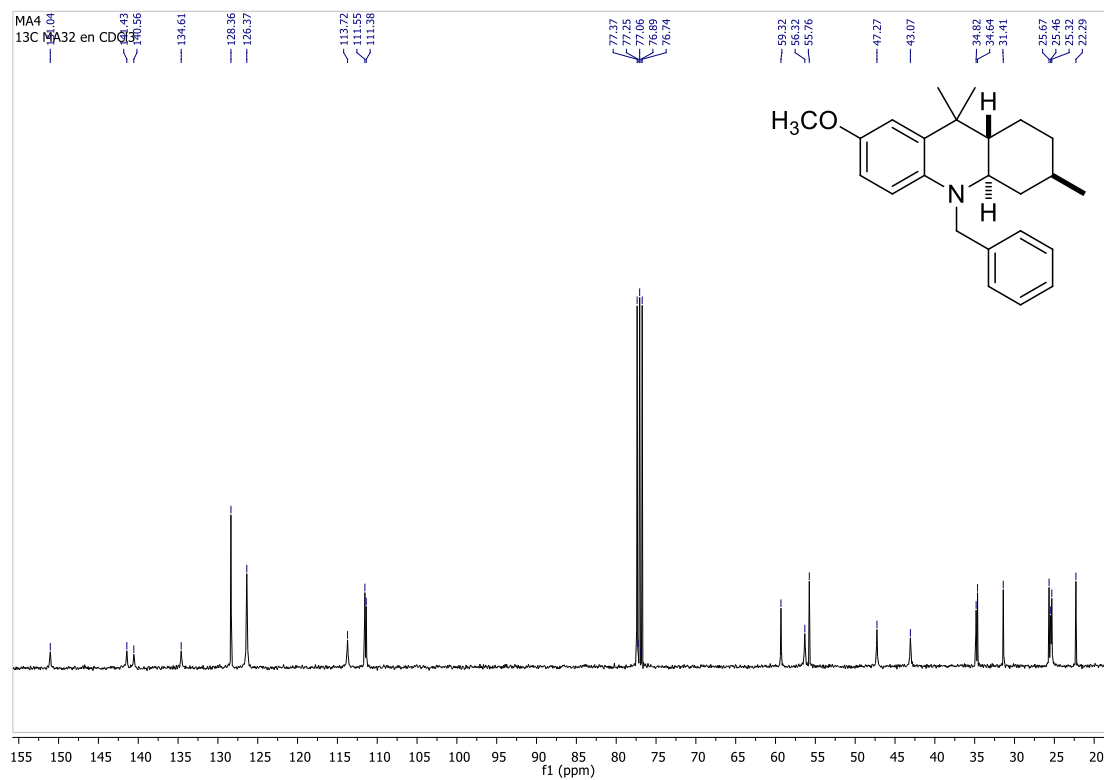
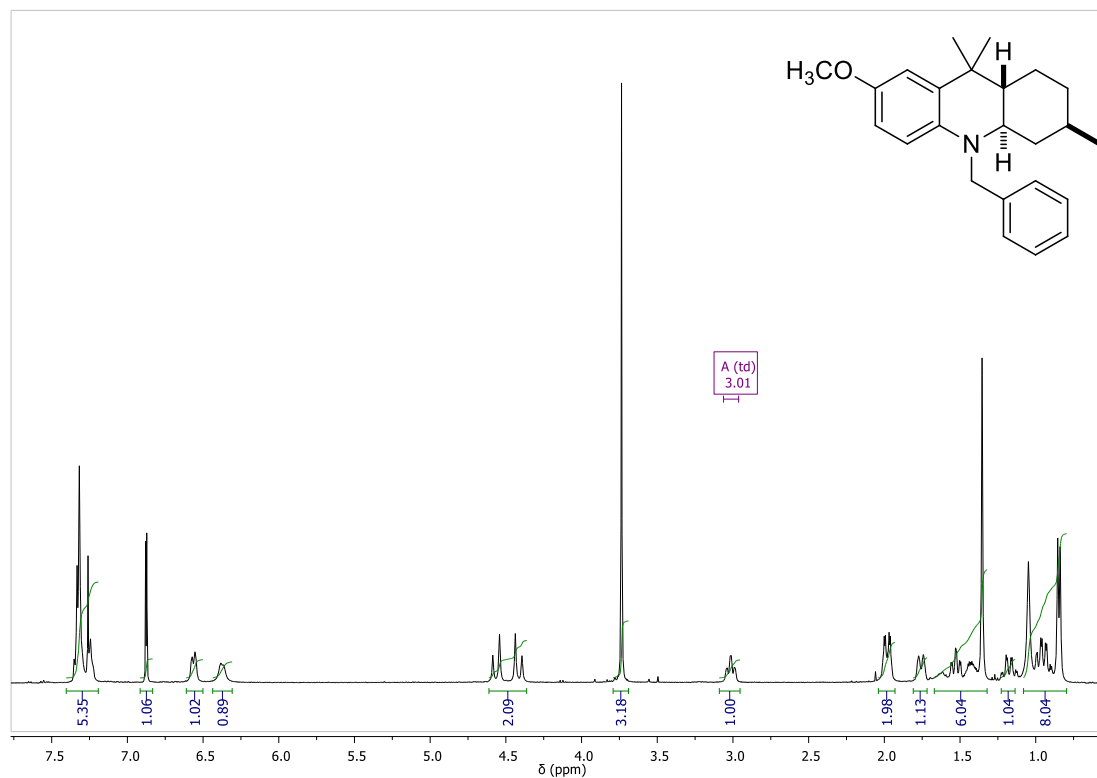


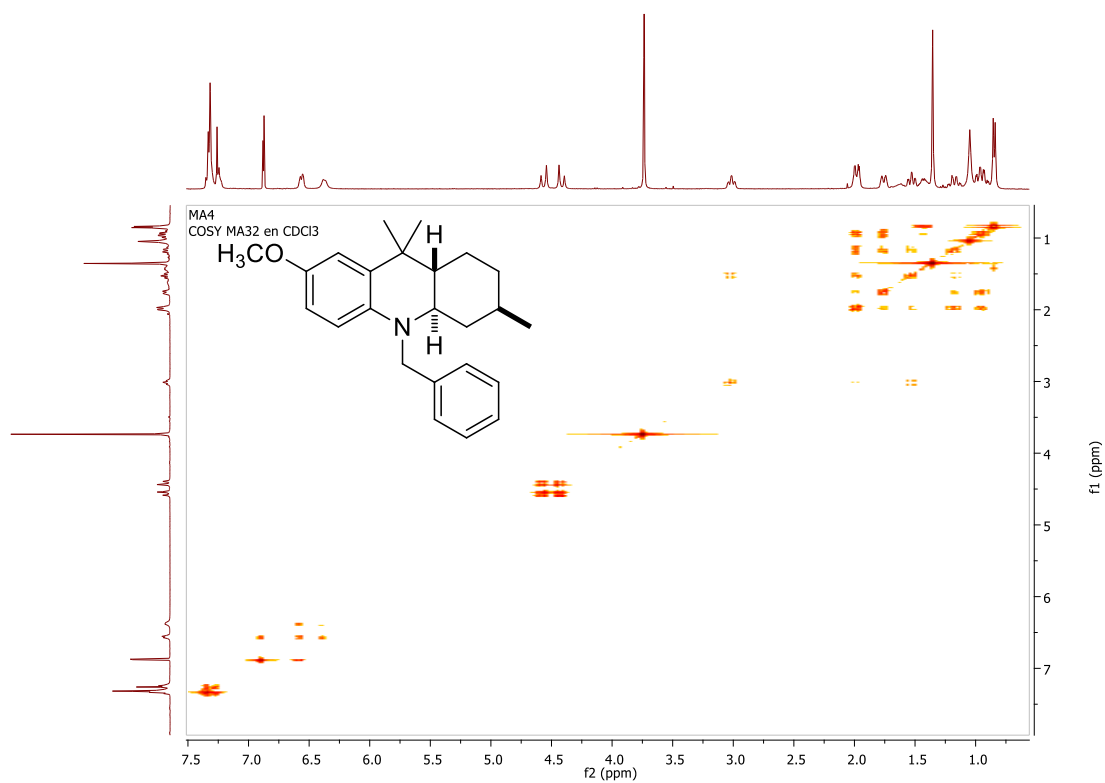
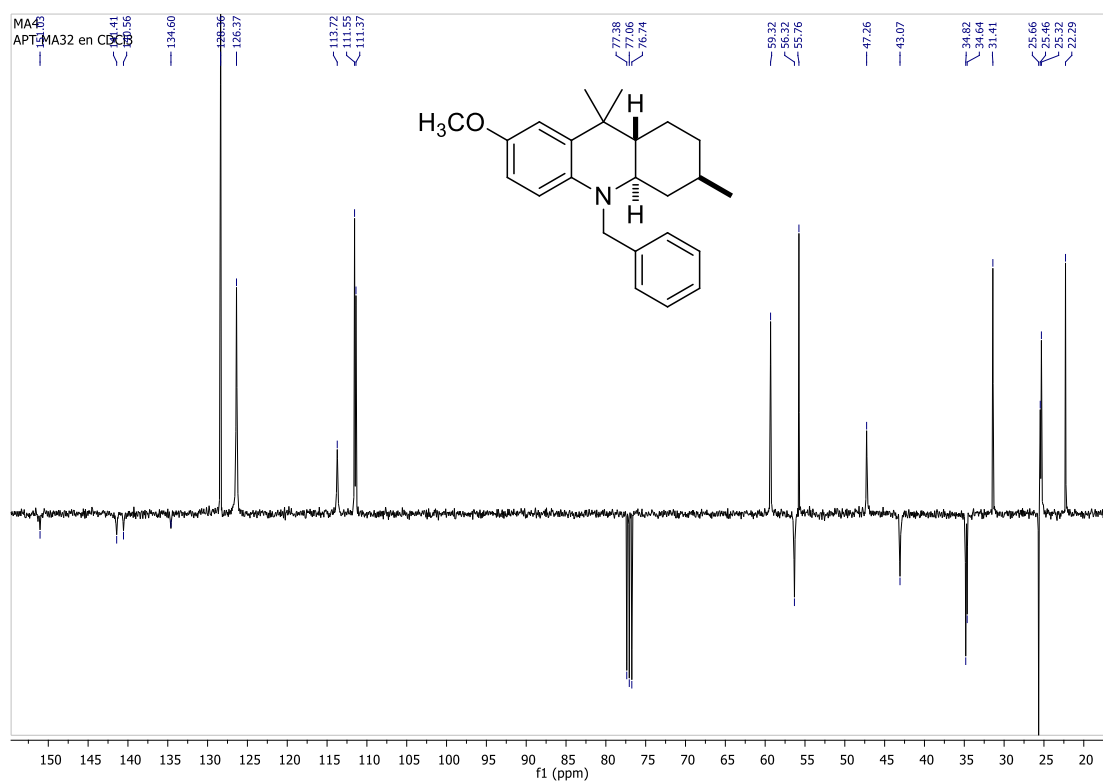
C2. trans-N-bencil-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 3b

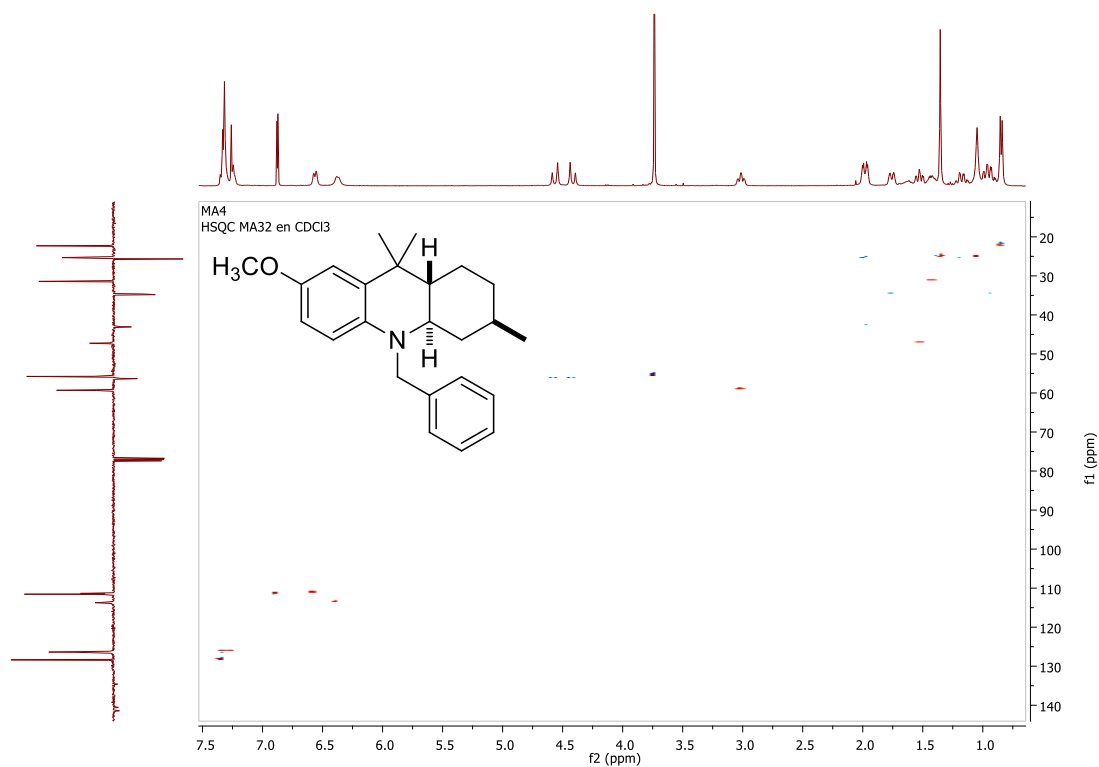




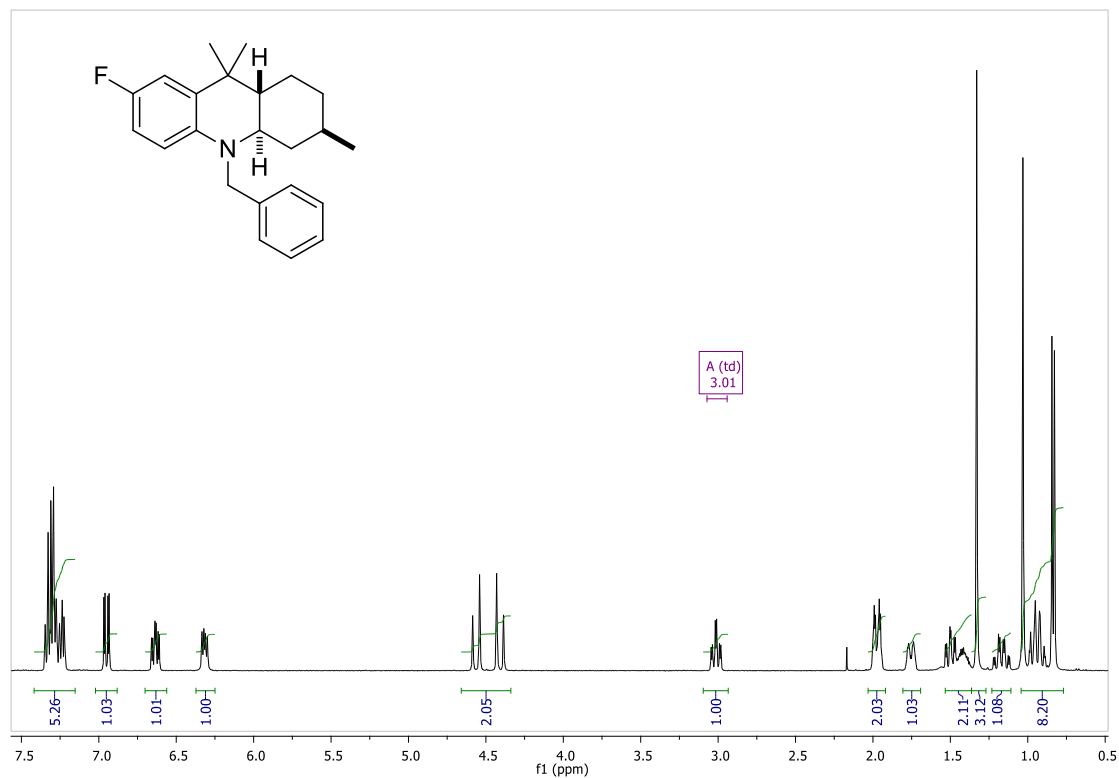
C3. *trans* N-bencil-7-metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3c**

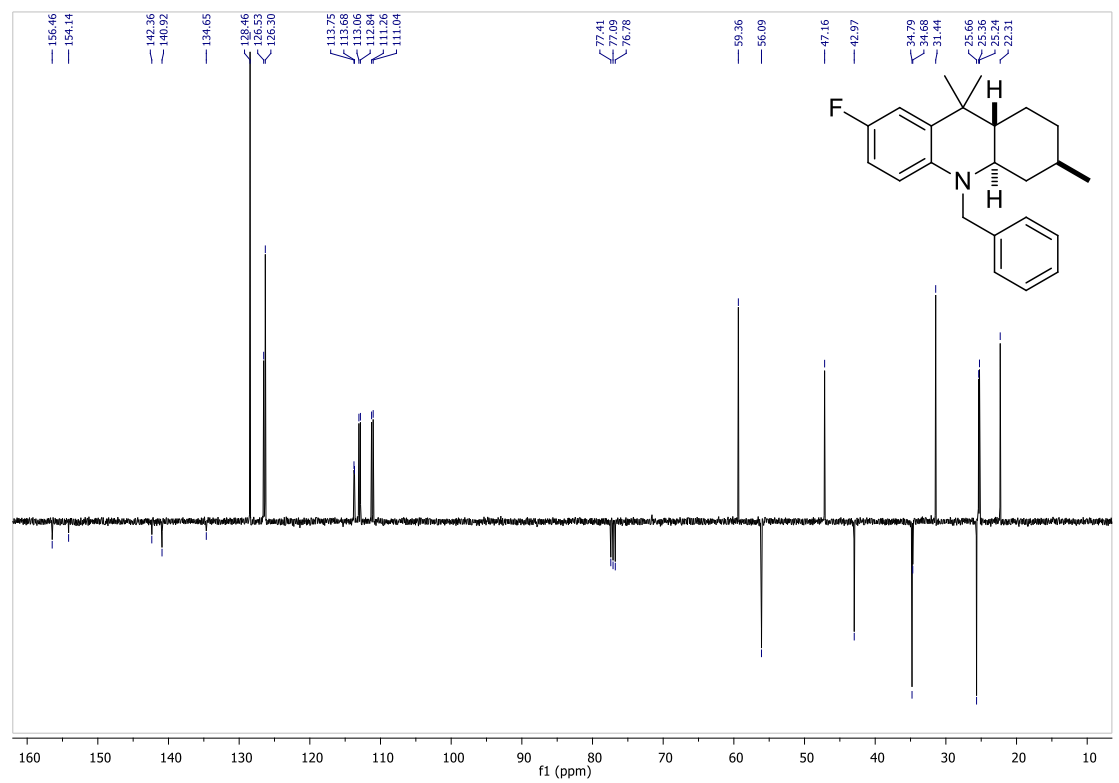
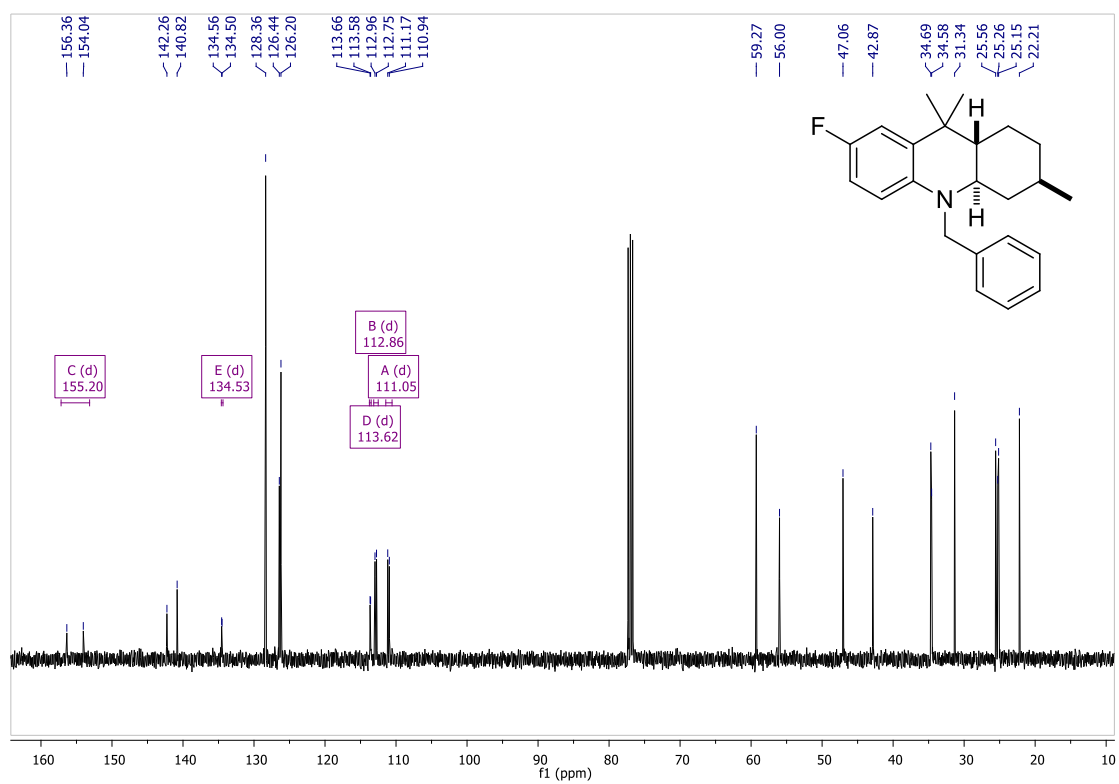




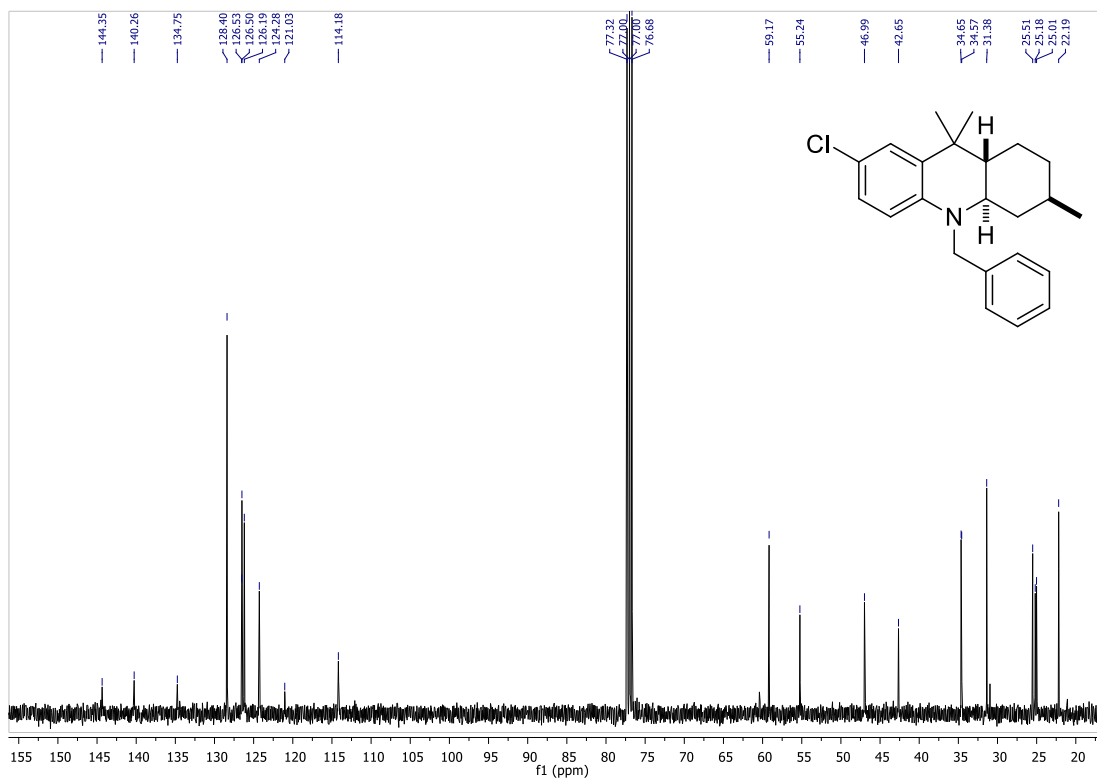
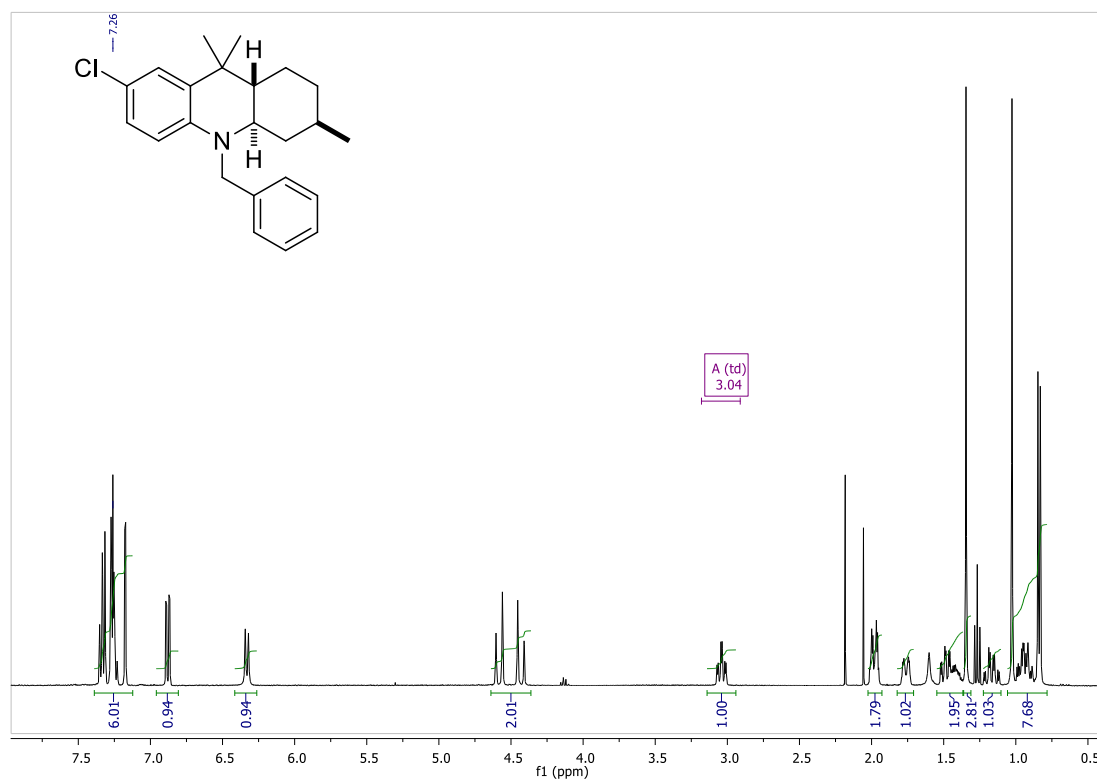


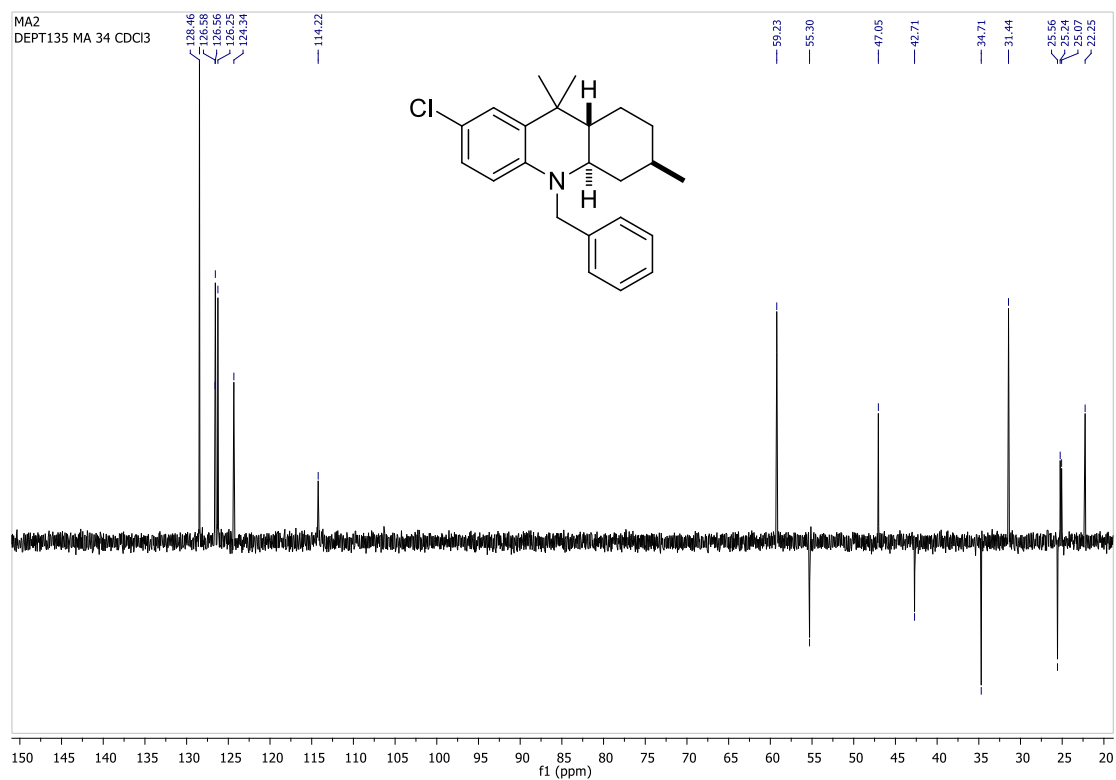
C4. *trans* N-bencil-7-fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **3d**



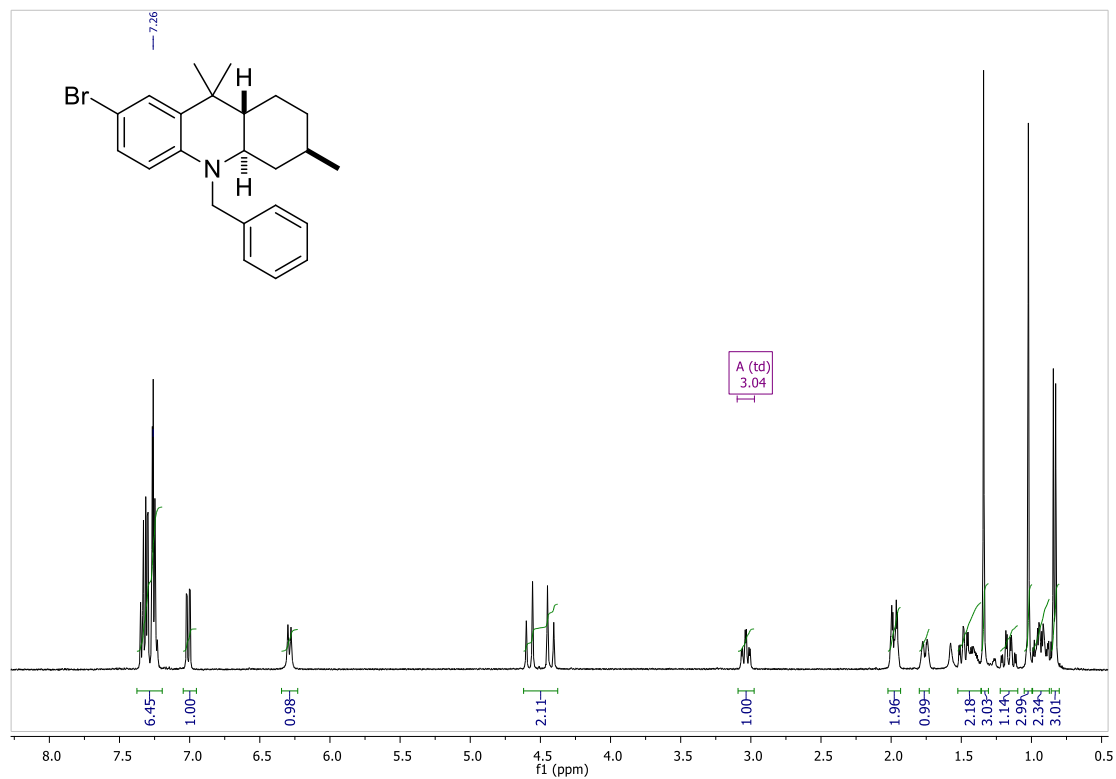


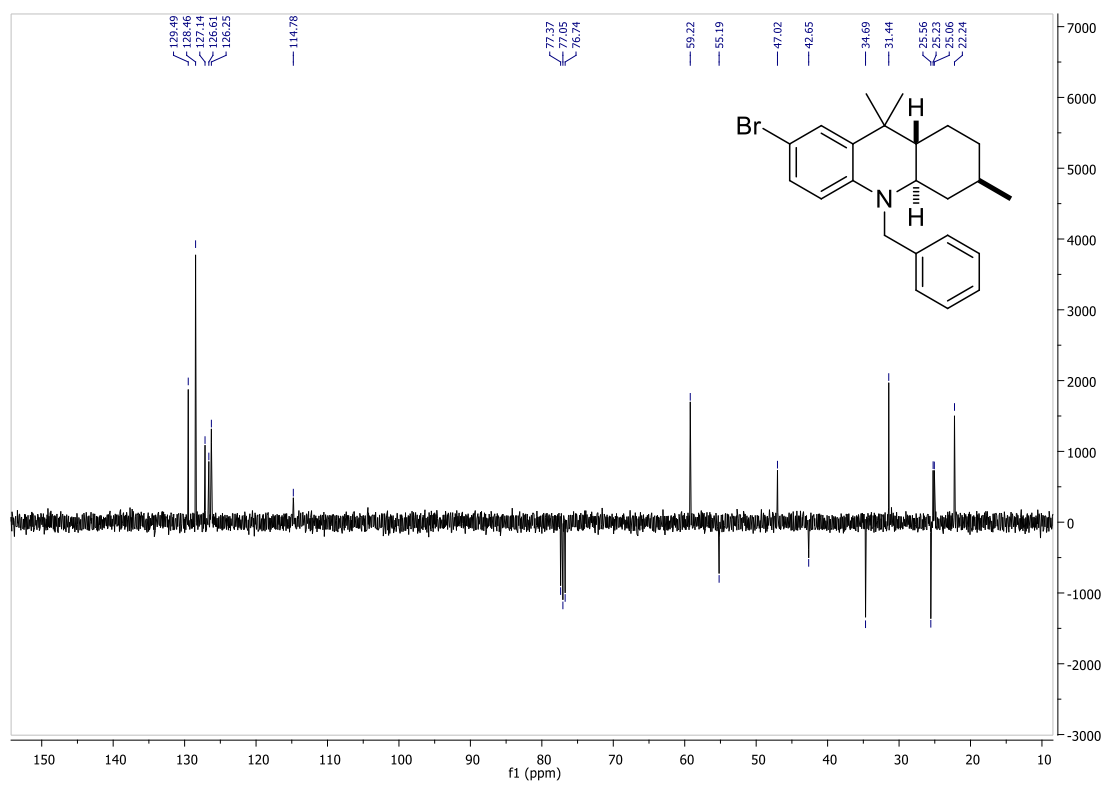
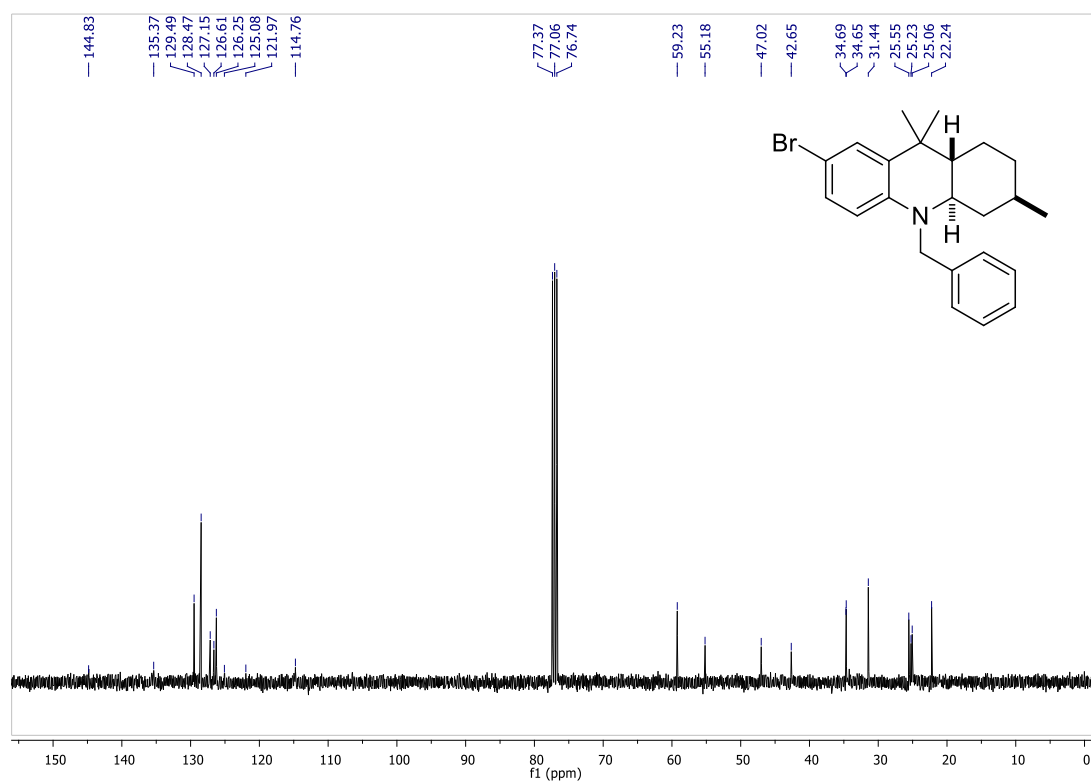
C5. *trans* N-bencil-7-cloro-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 3e



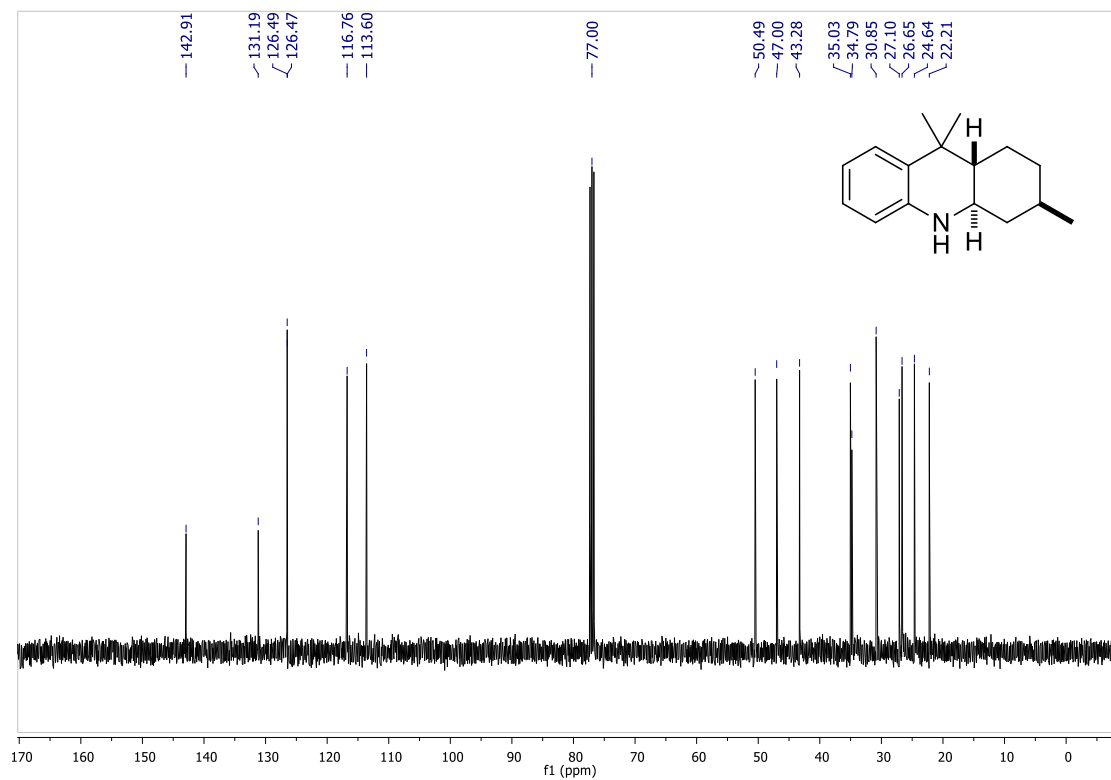
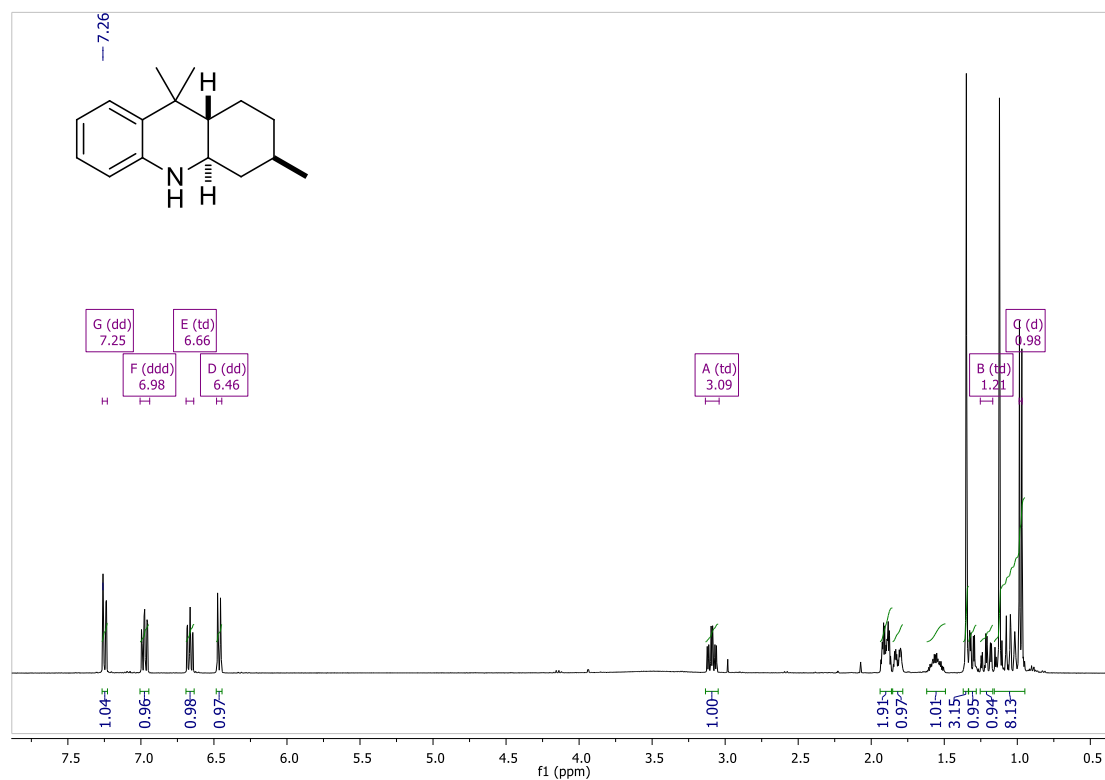


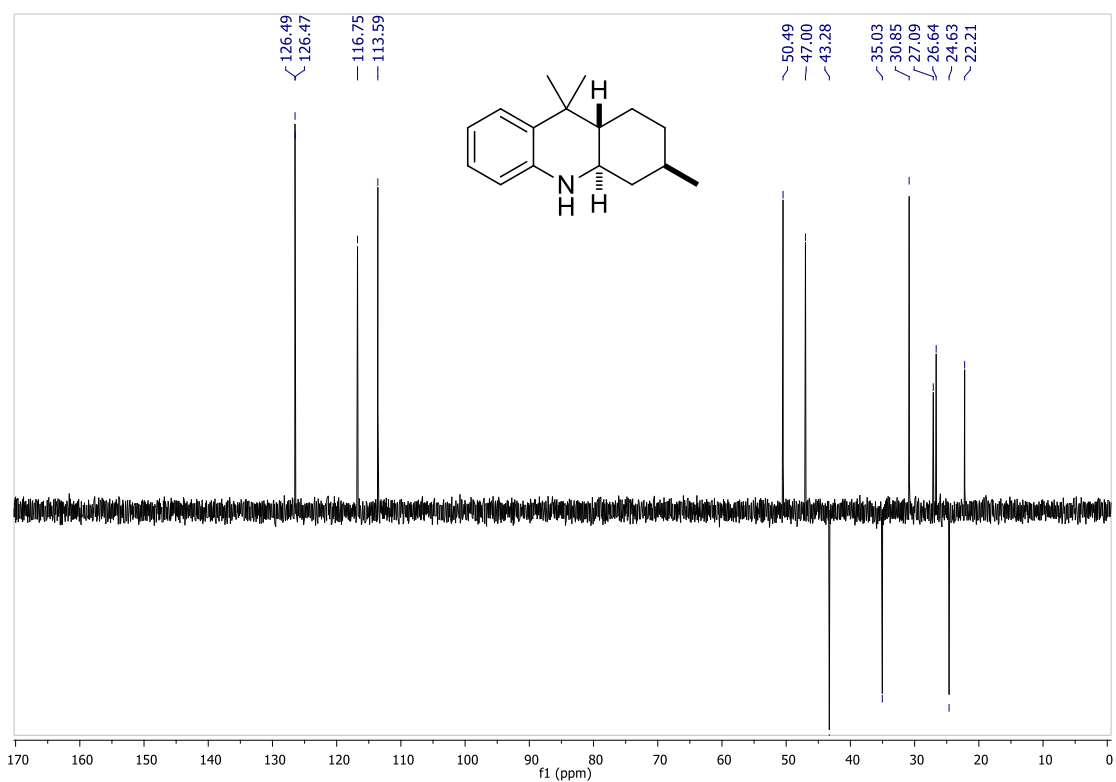
C6. *trans* N-Bencil-7-bromo-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 3f



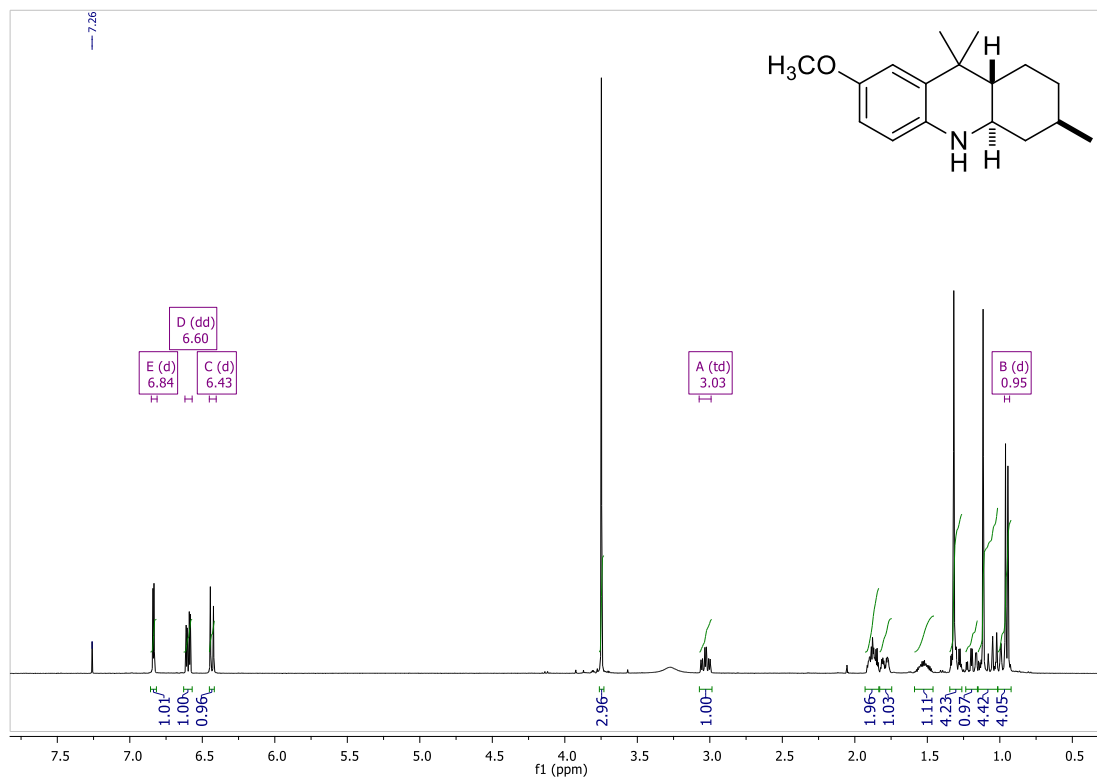


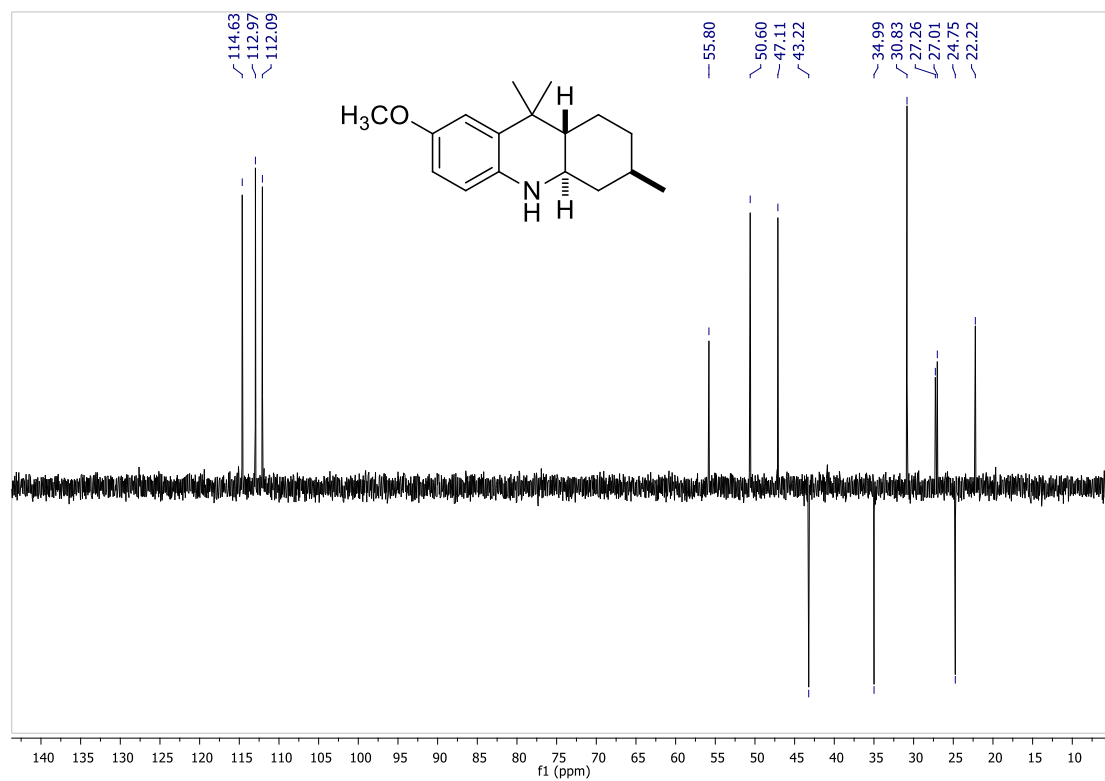
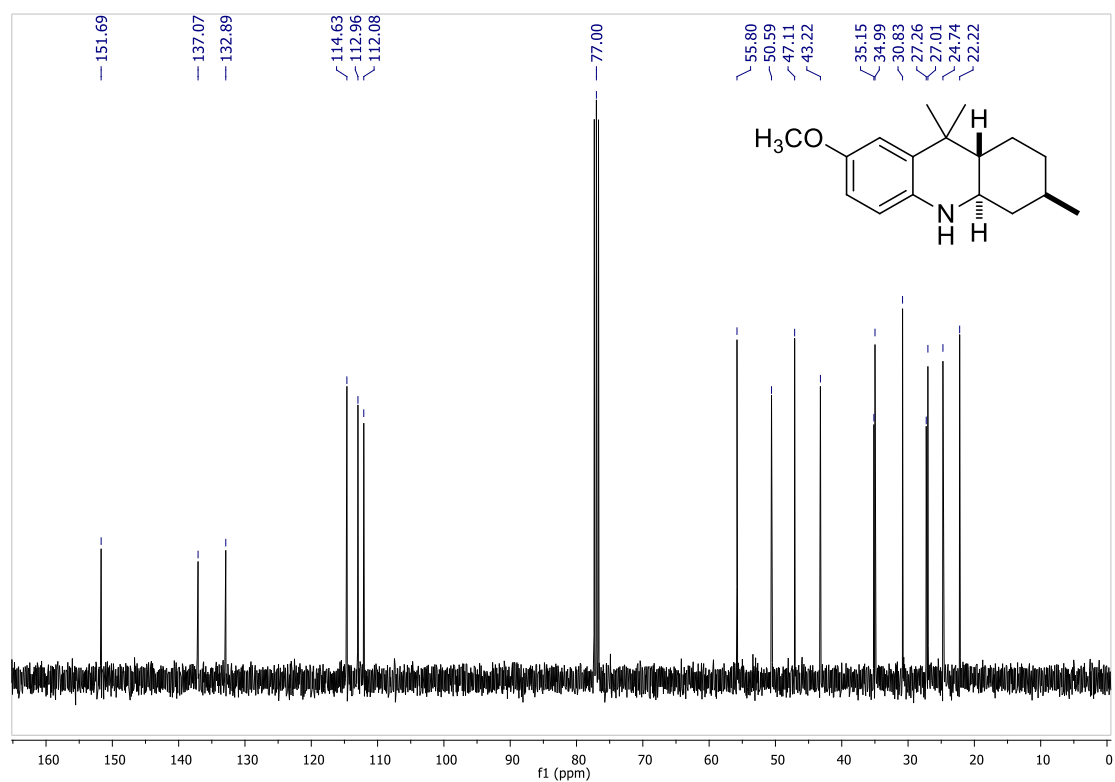
C7. *trans* 3,9,9-Trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 4a



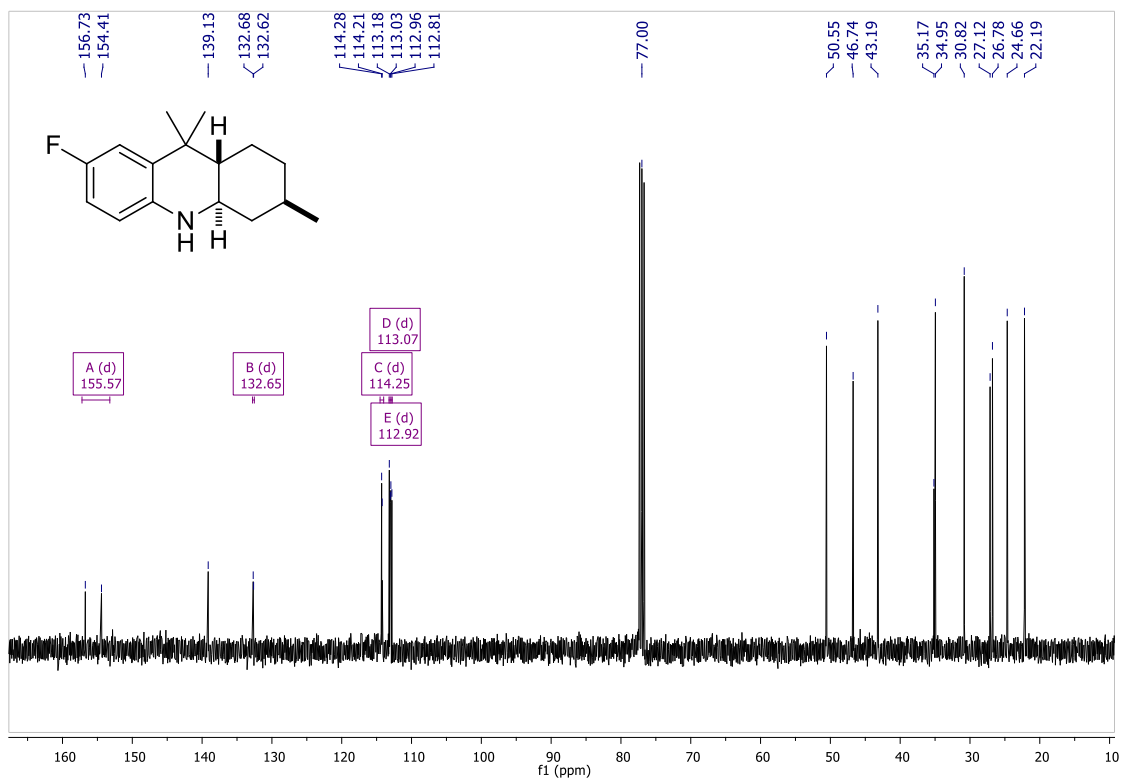
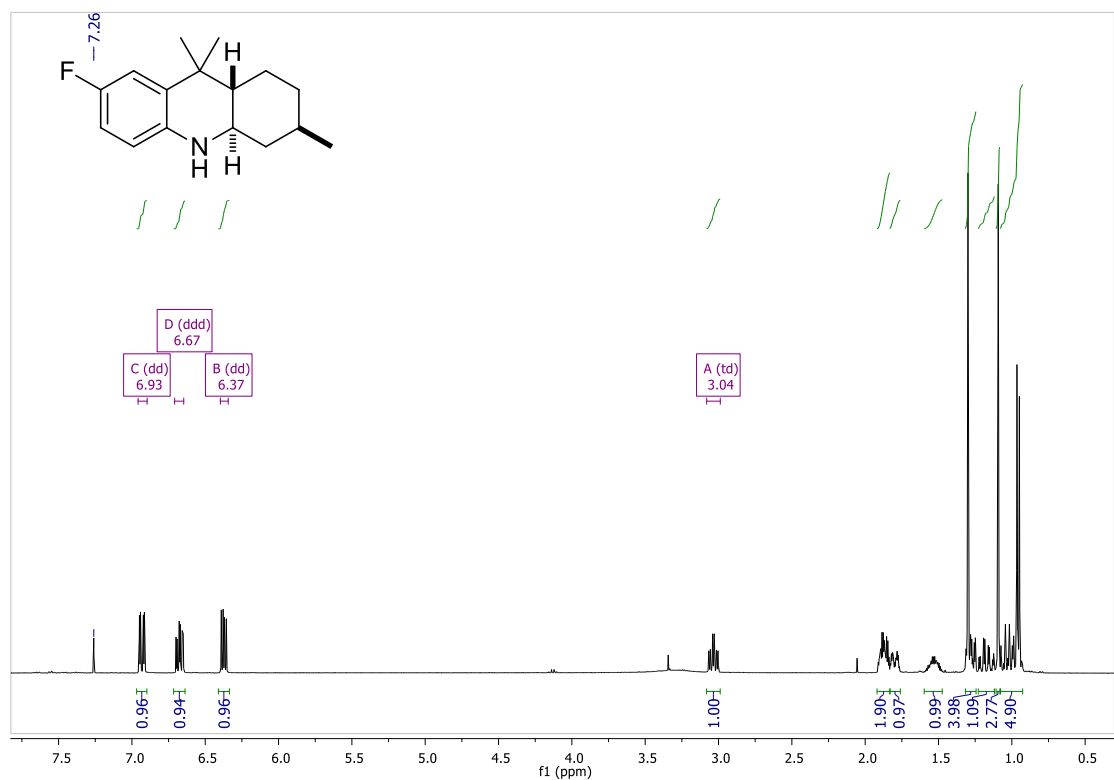


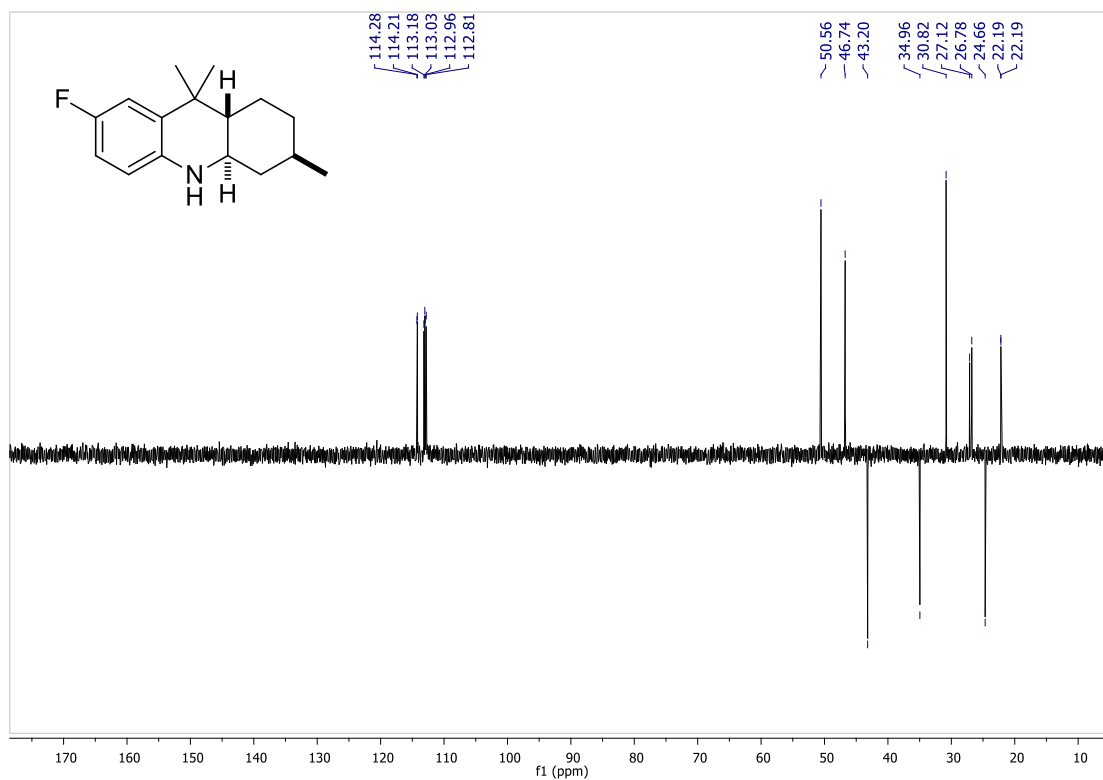
C8. *trans* 7-Metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 4b



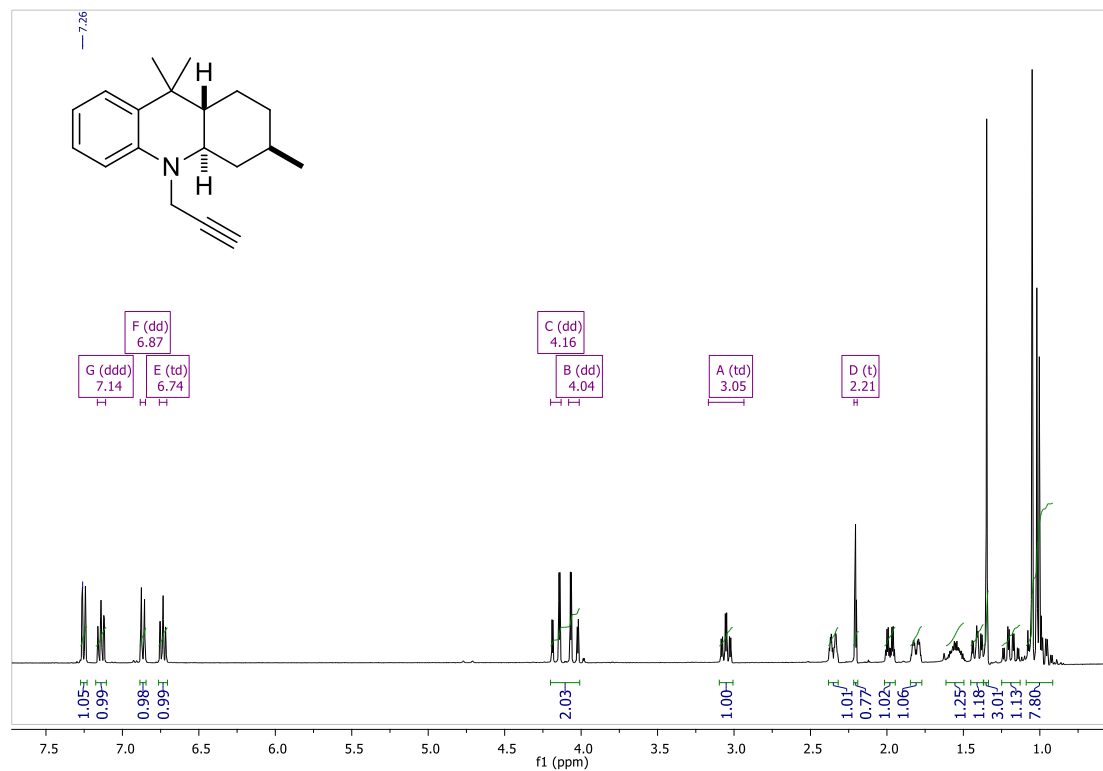


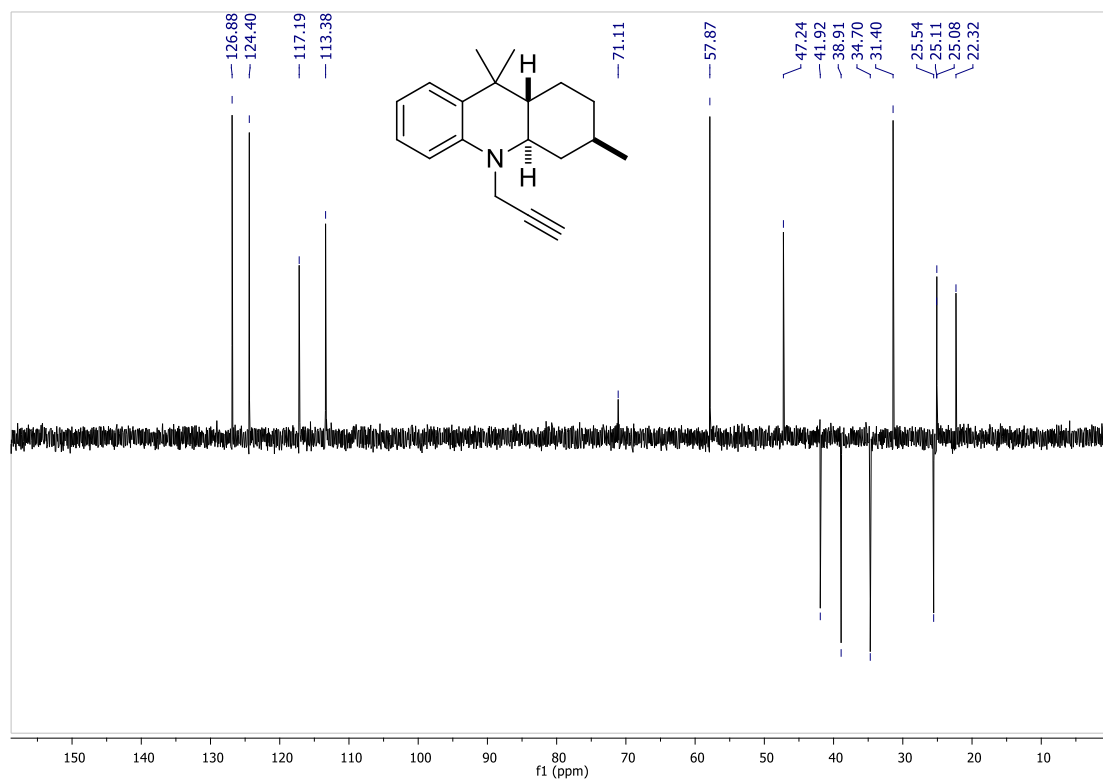
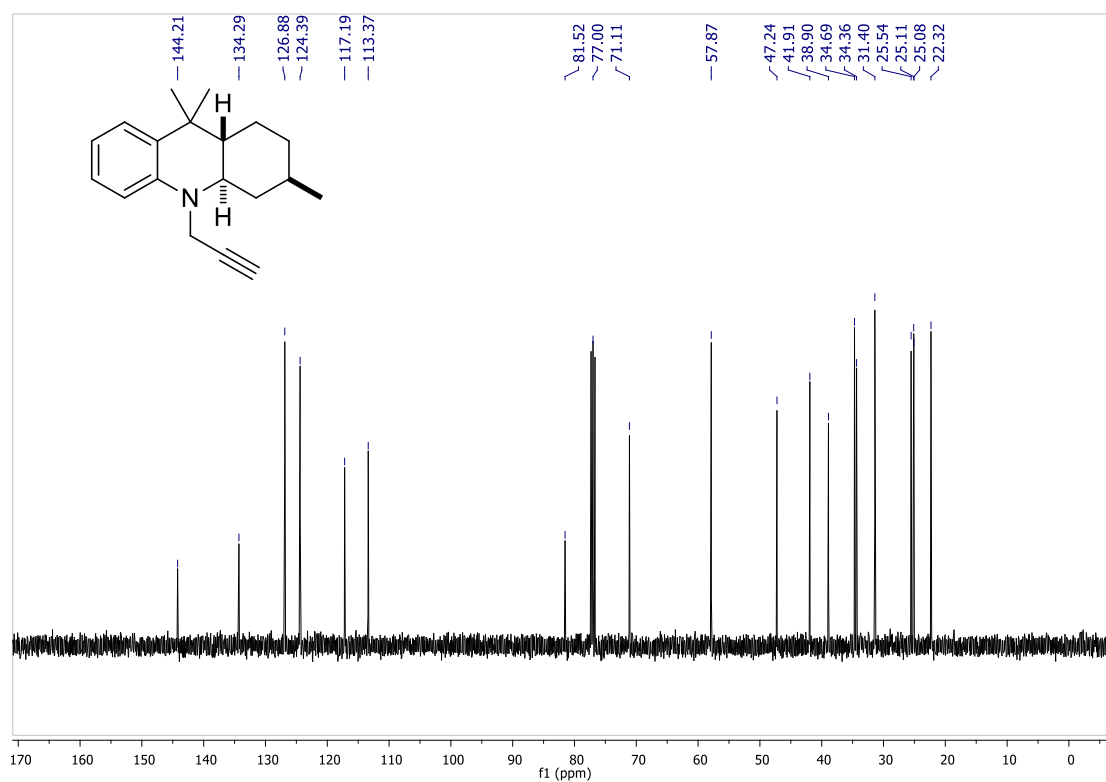
C9. *trans* 7-Fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina 4c



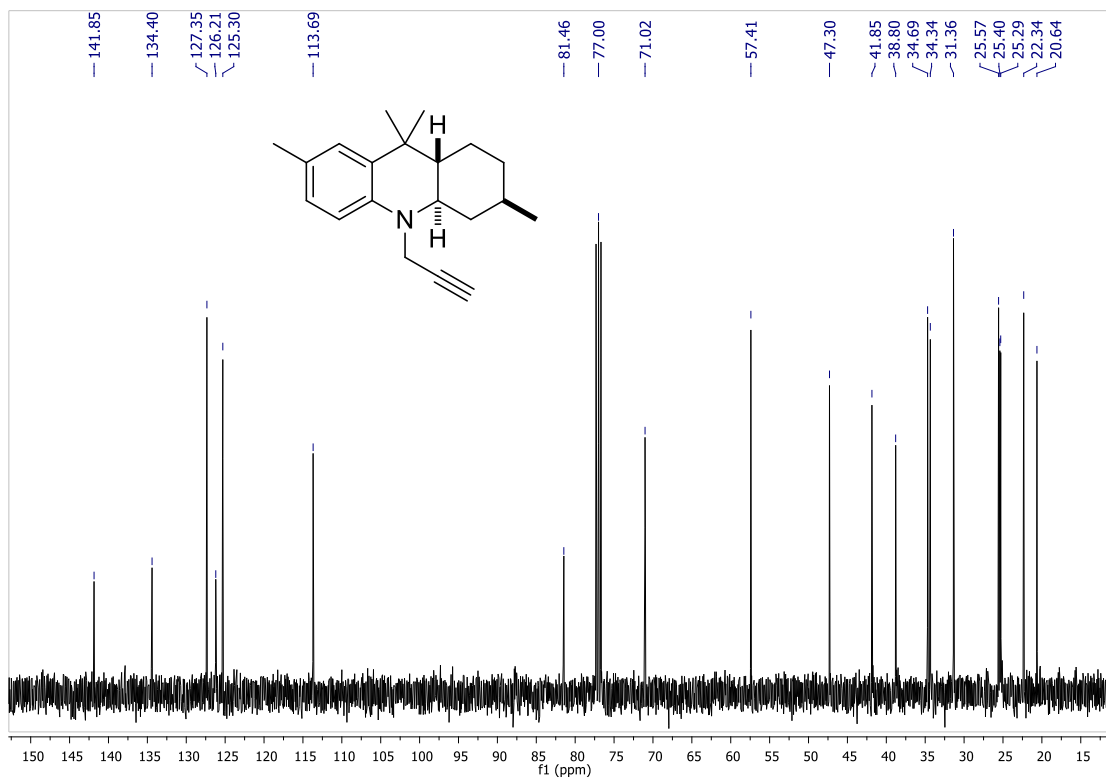
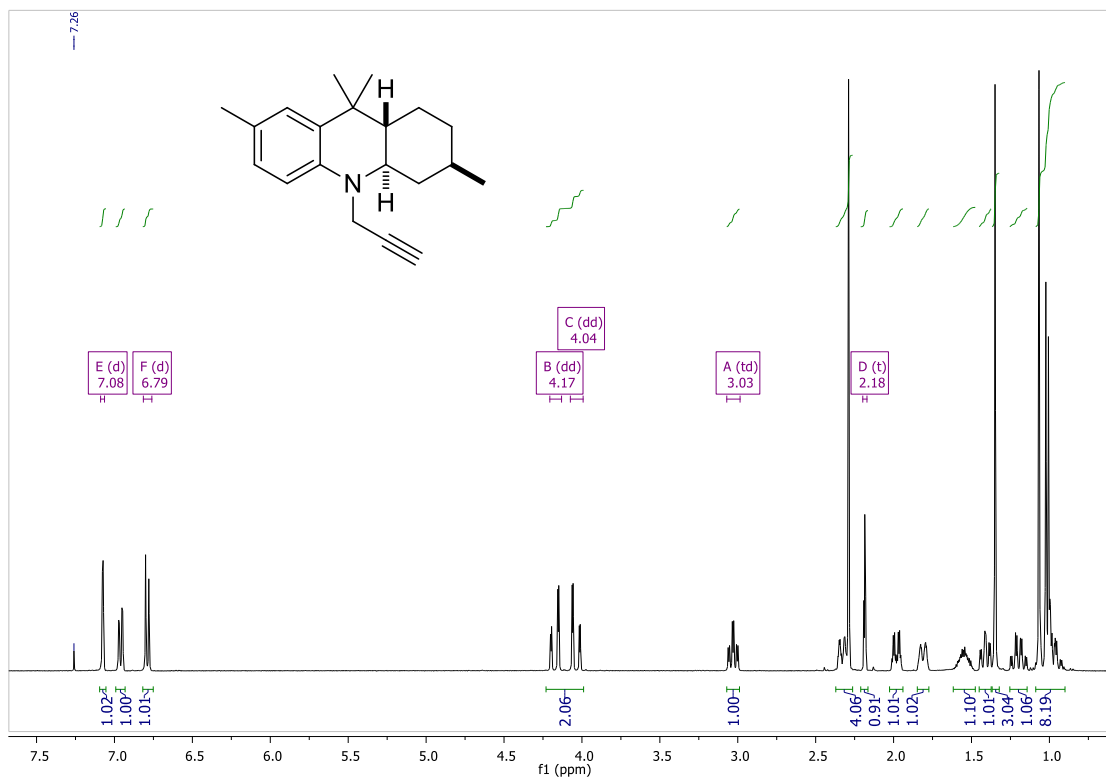


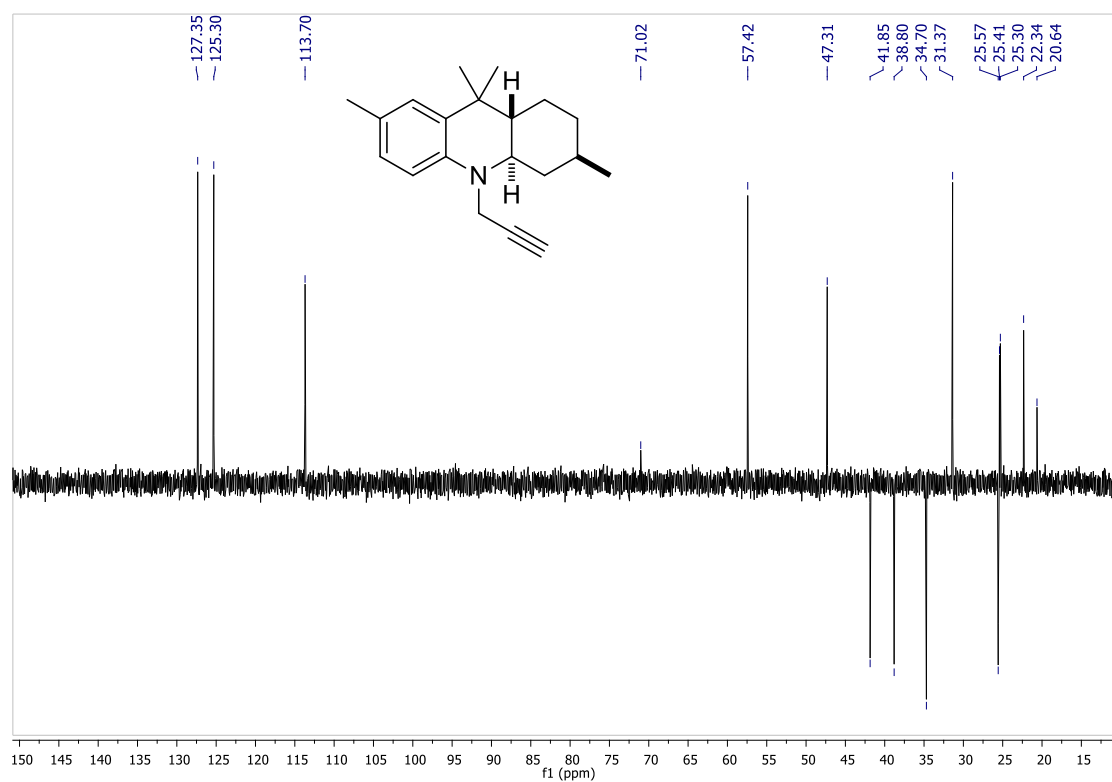
C10. *trans* N-Propargyl-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahydroacridina **6a**



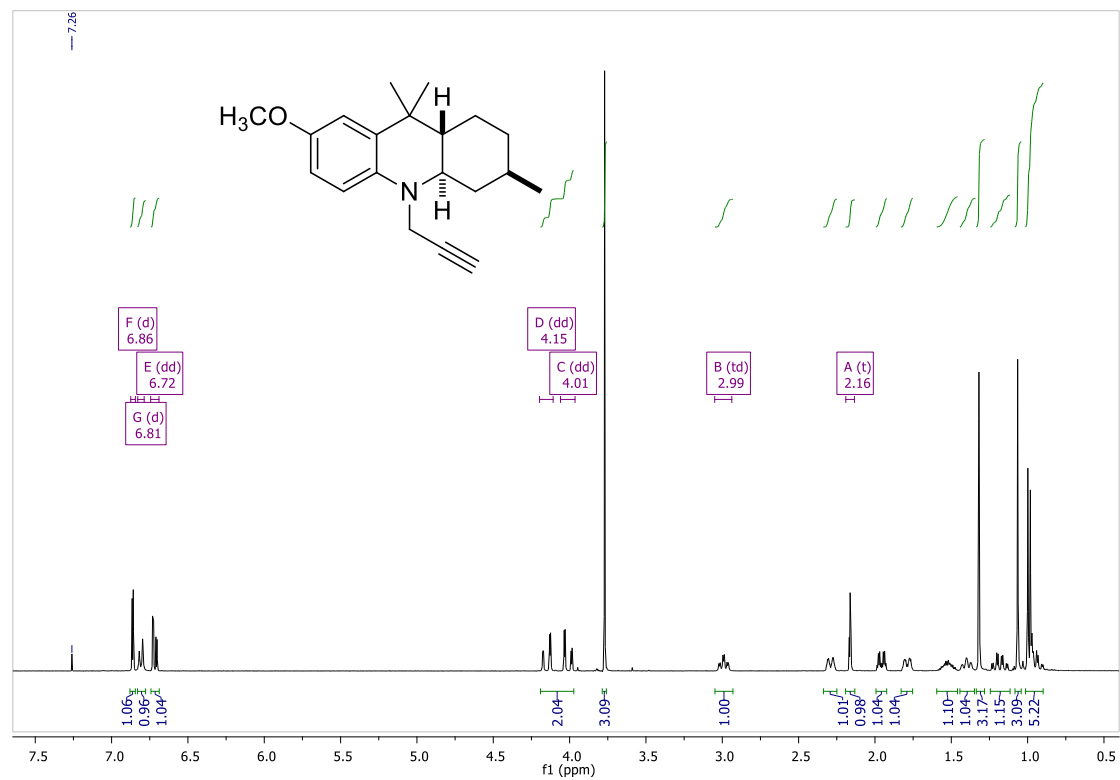


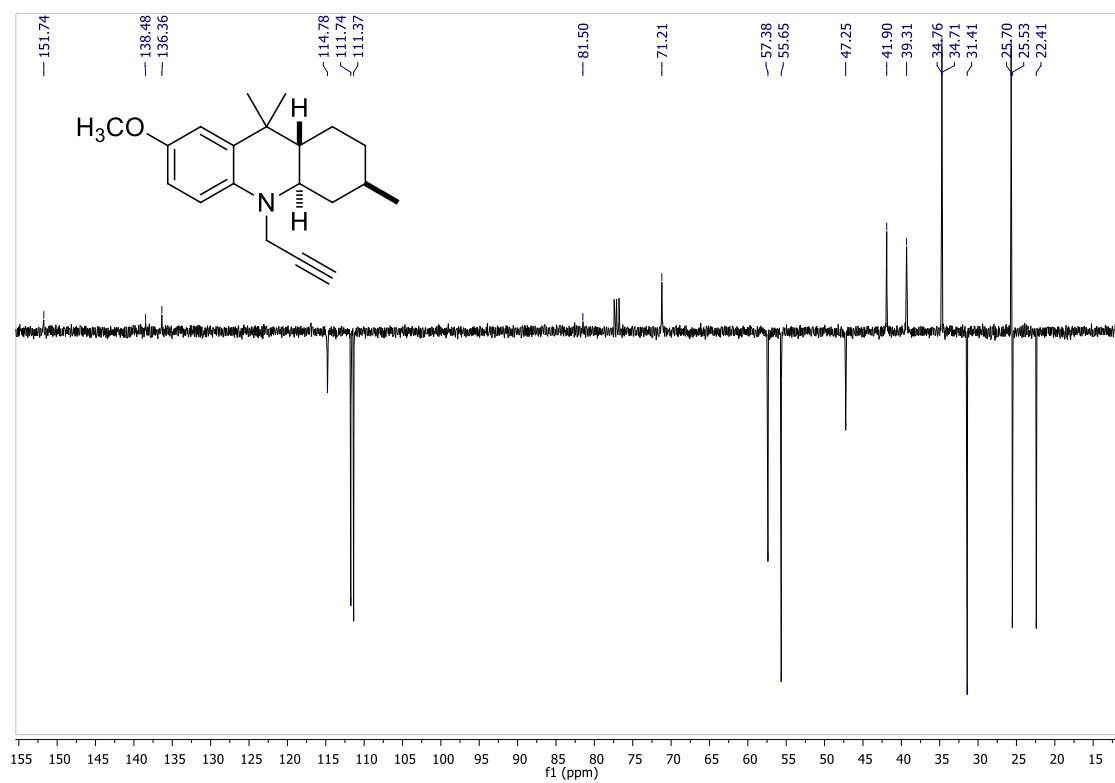
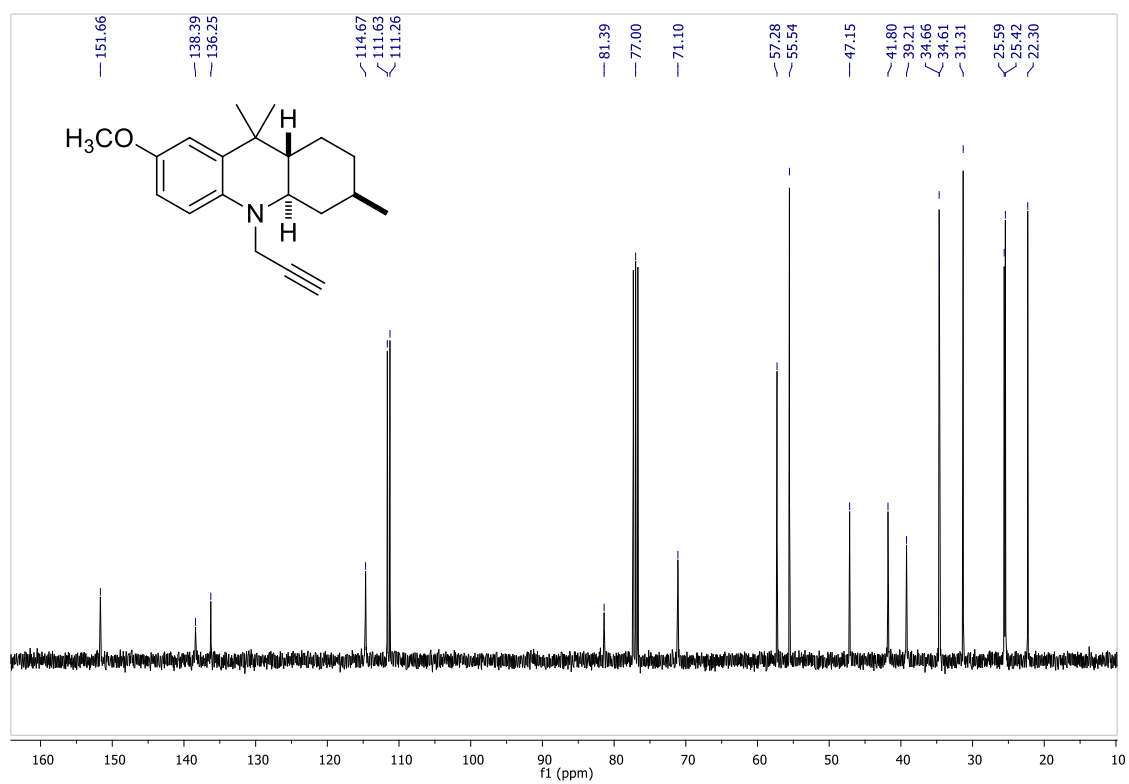
C11. *trans* N-Propargil-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6b**



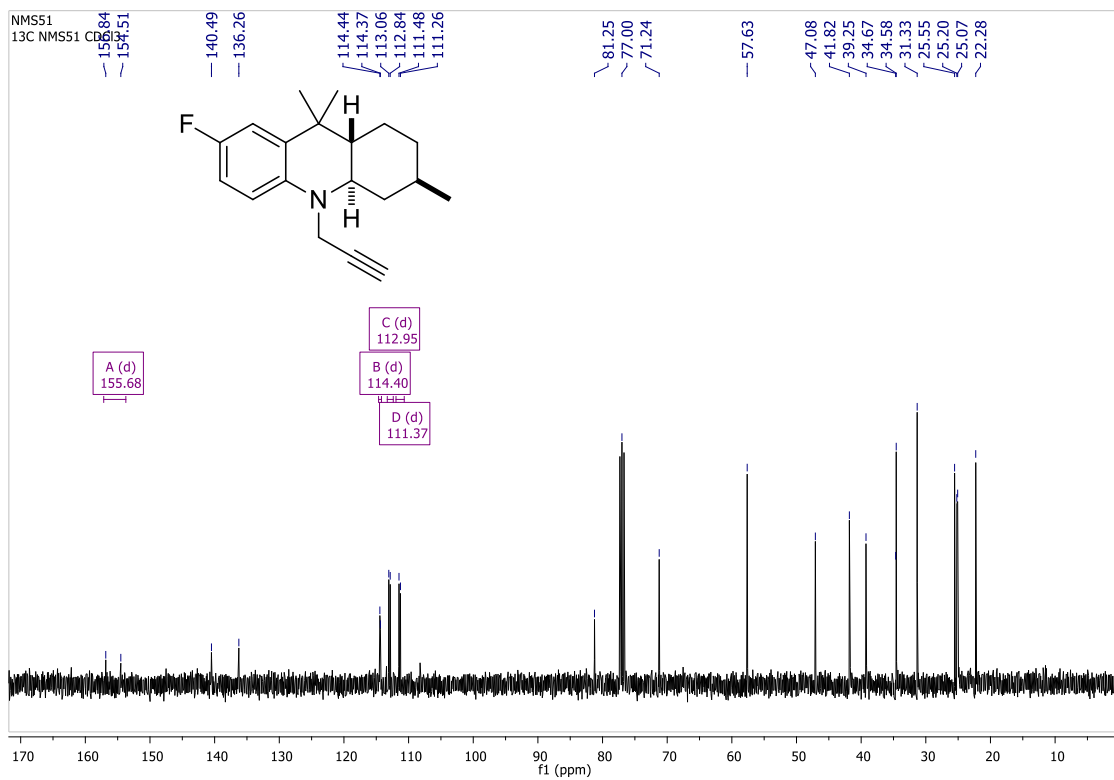
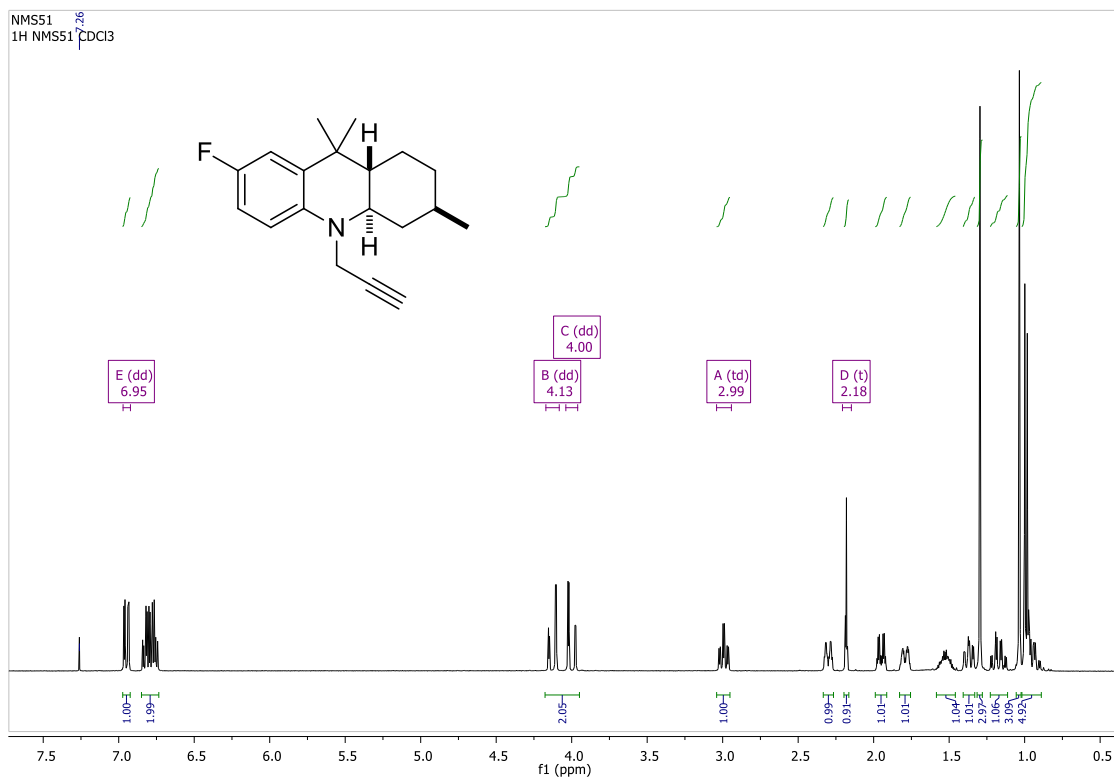


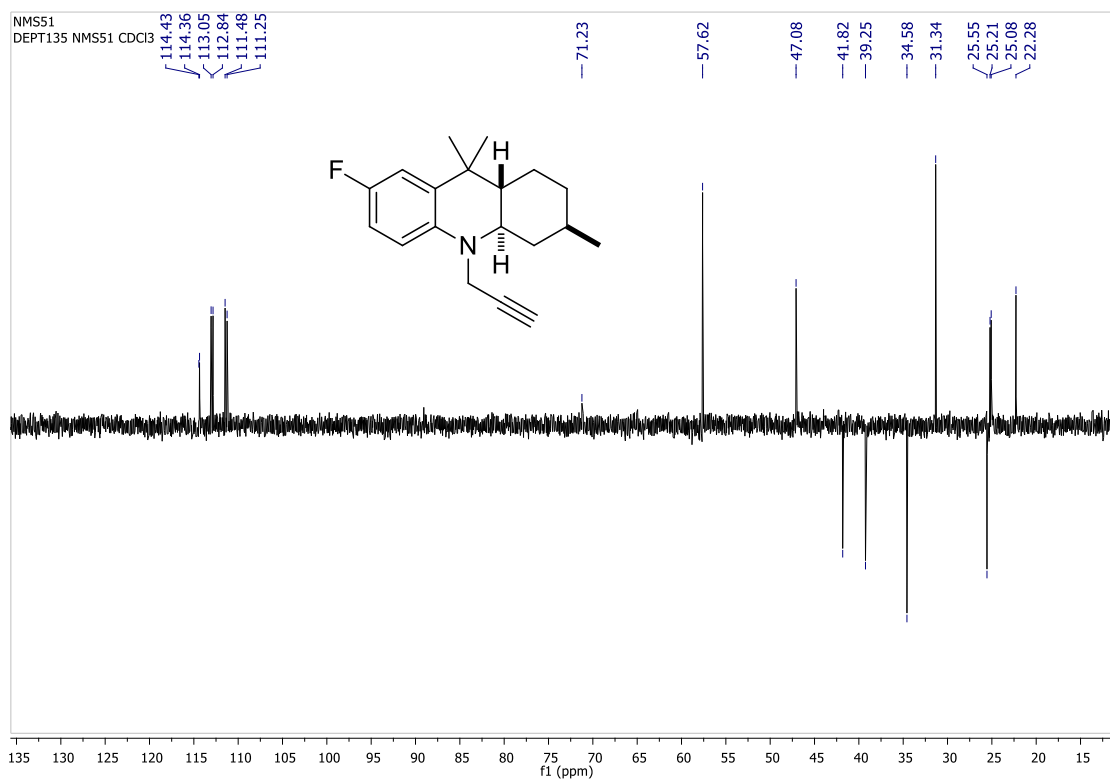
C12. *Trans* N-Propargil-7-metoxi-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6c**



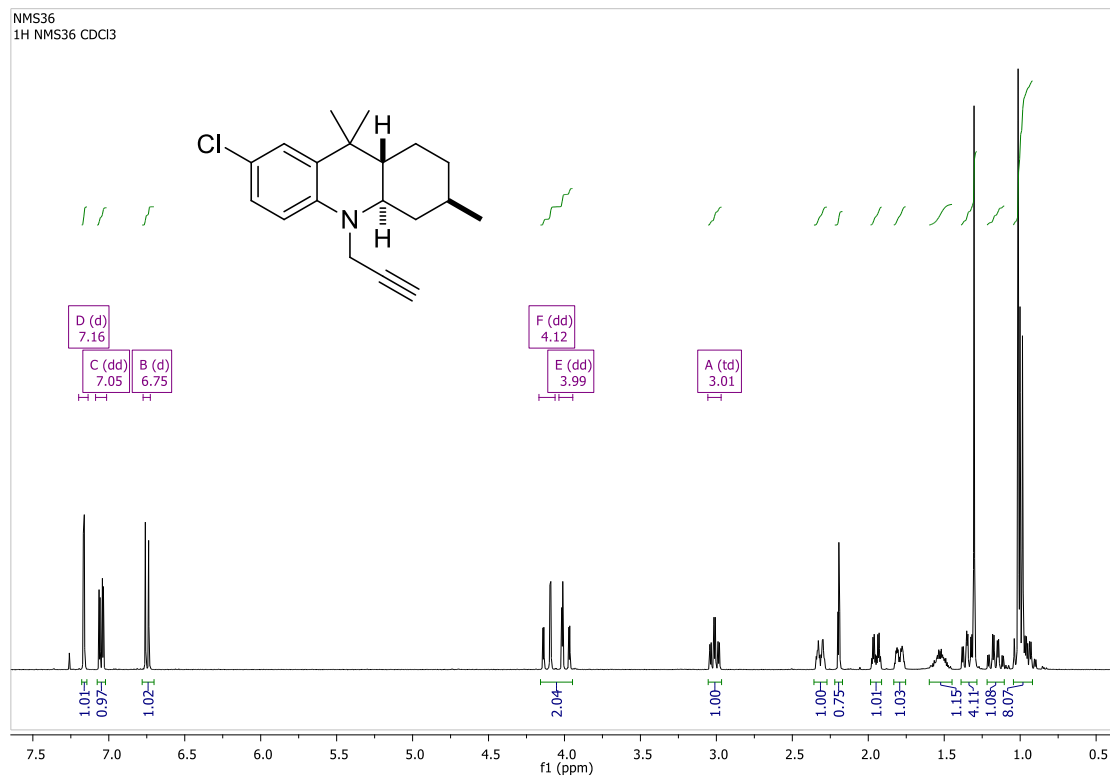


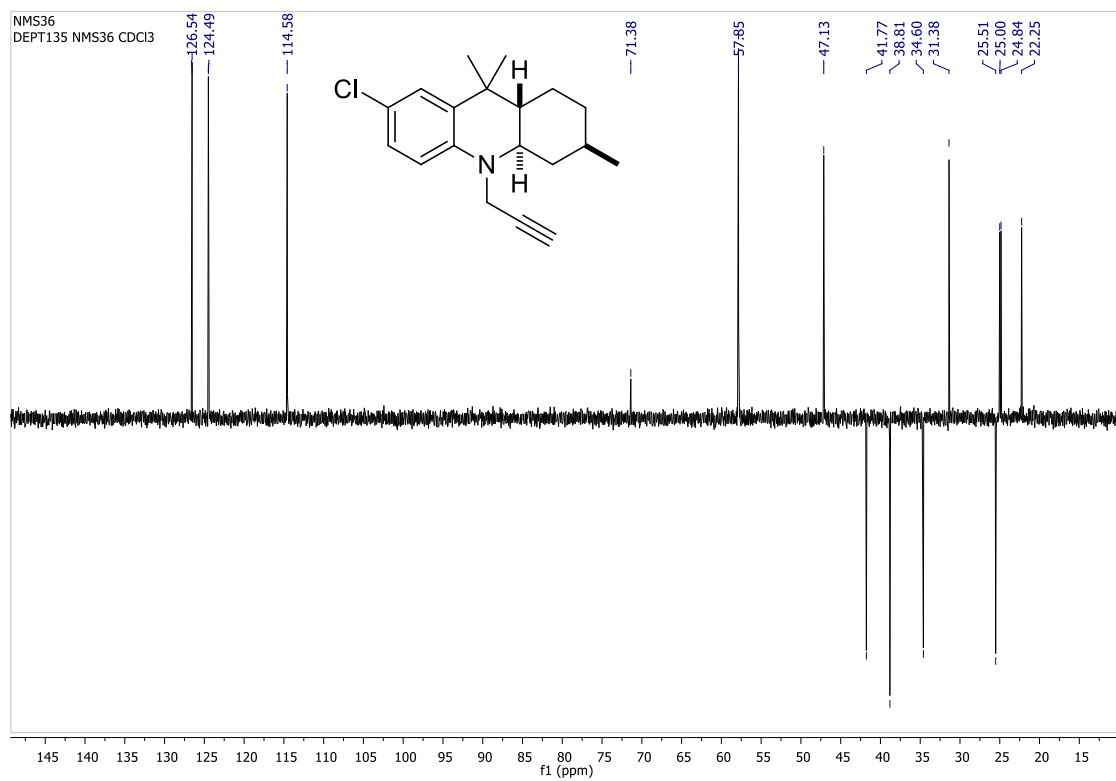
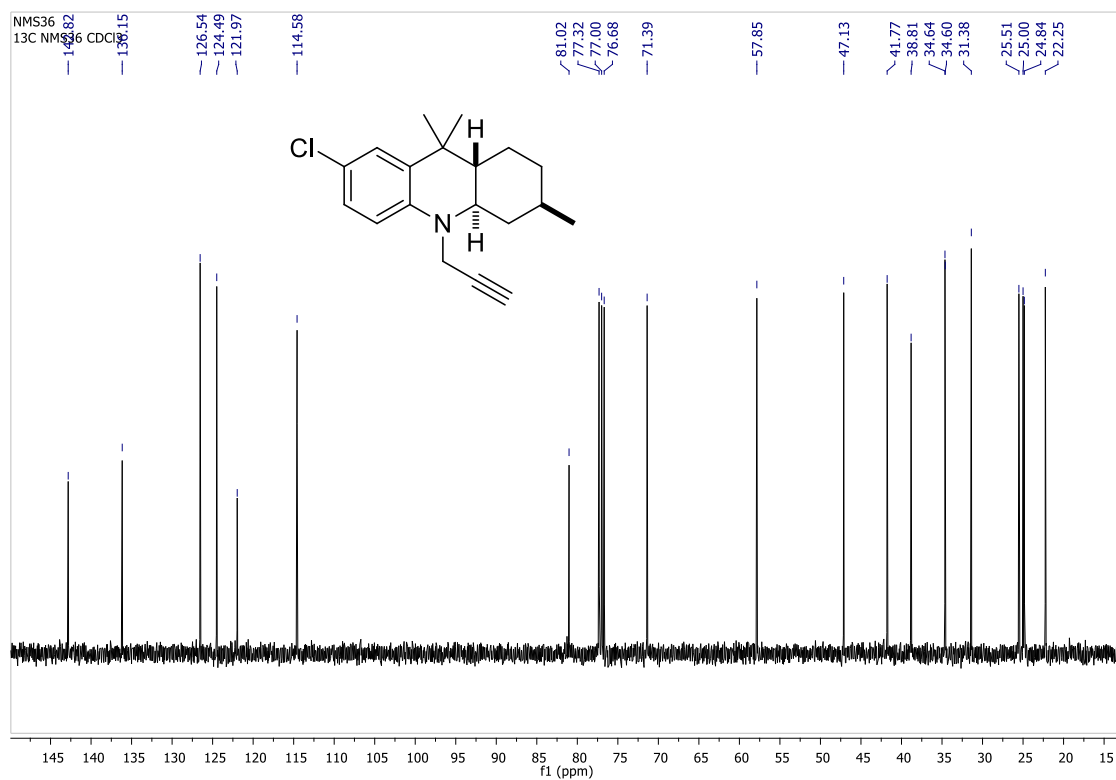
C13. *trans* N-Propargil-7-fluor-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6d**



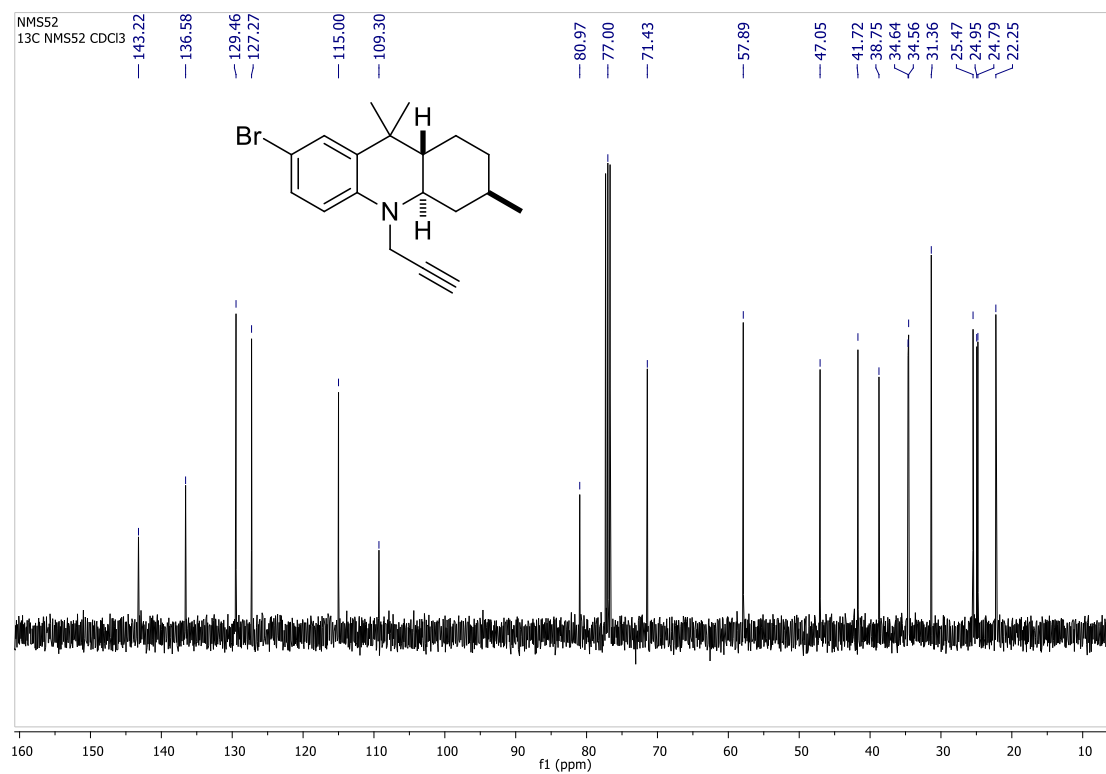
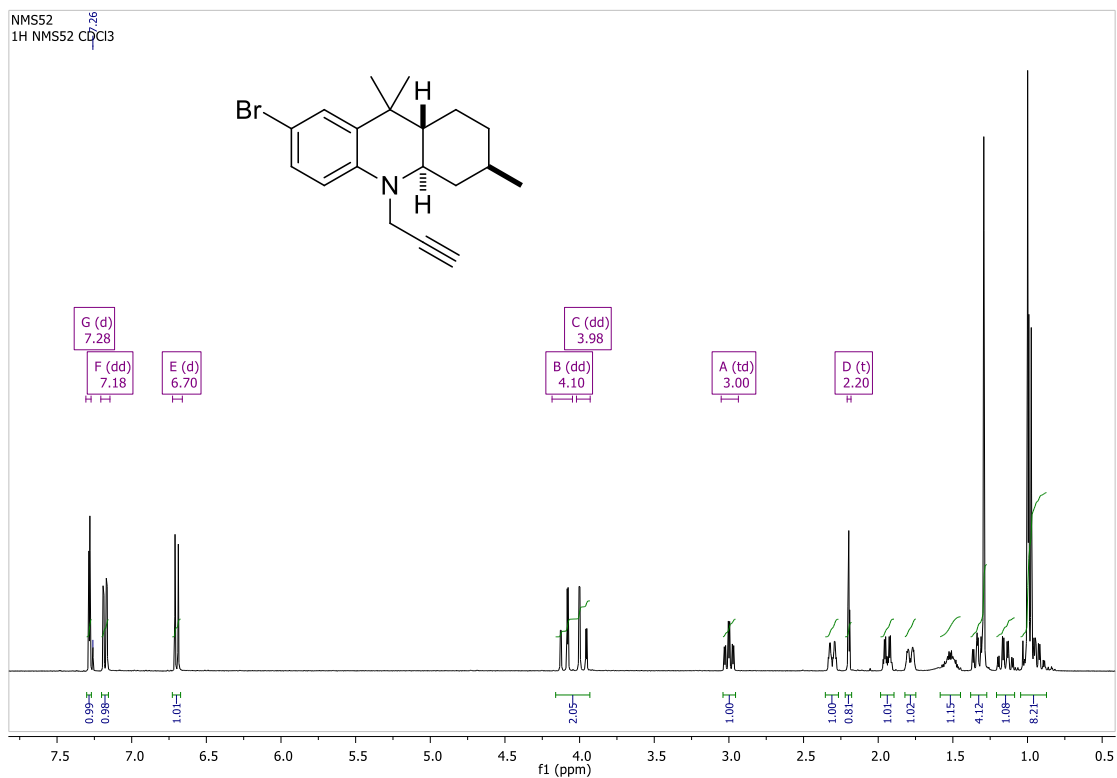


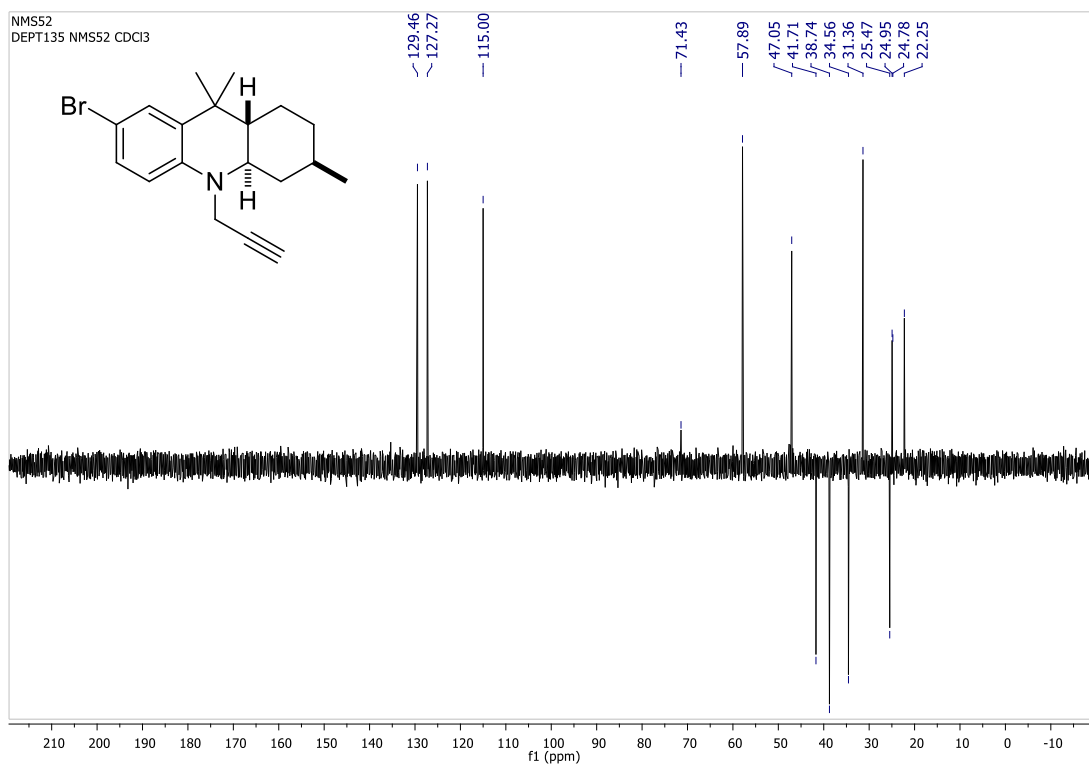
C14. *trans* N-Propargil-7-cloro-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6e**



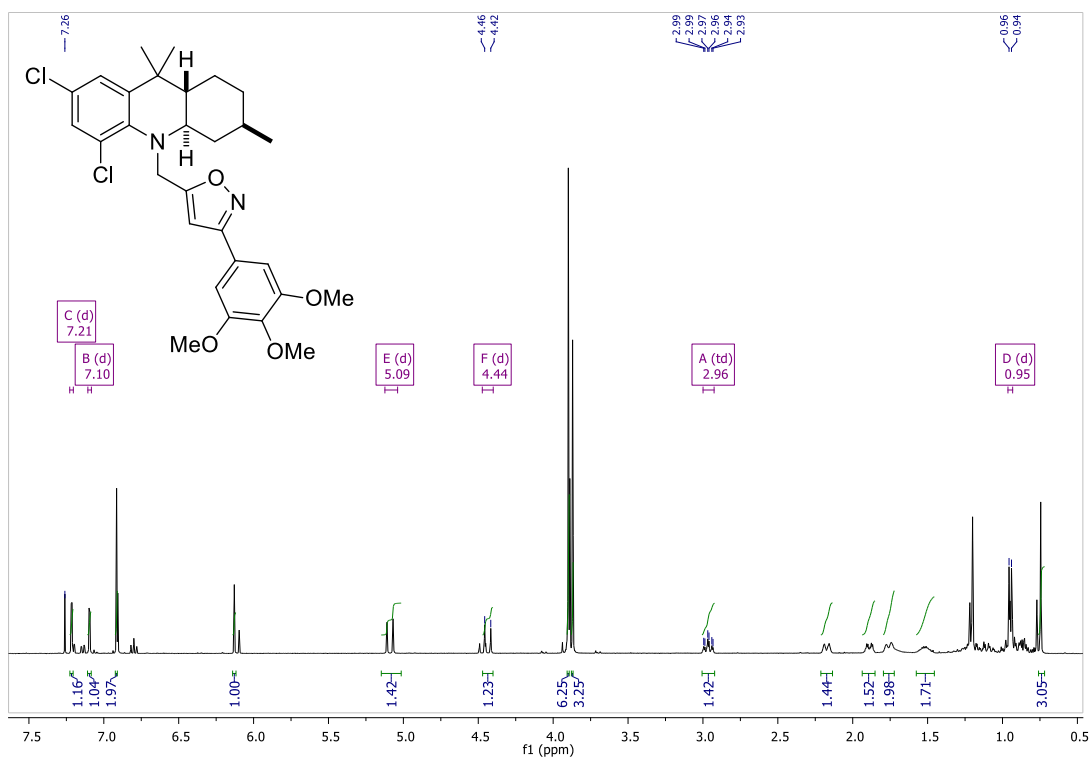


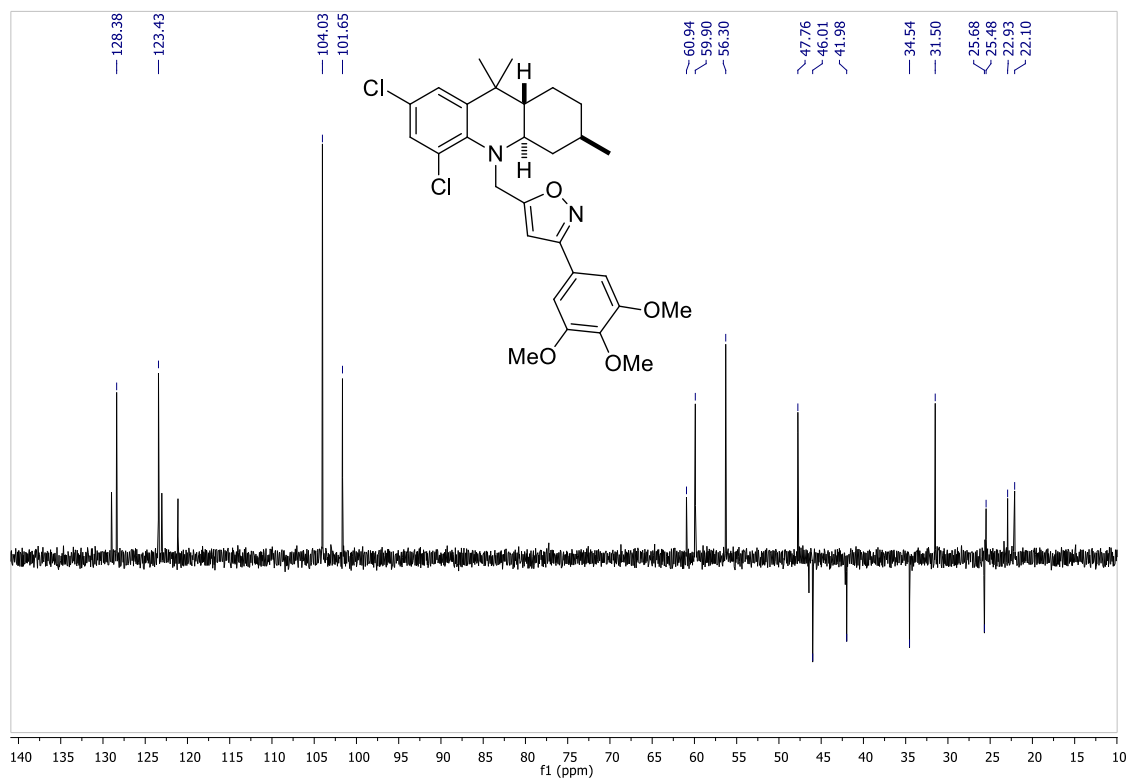
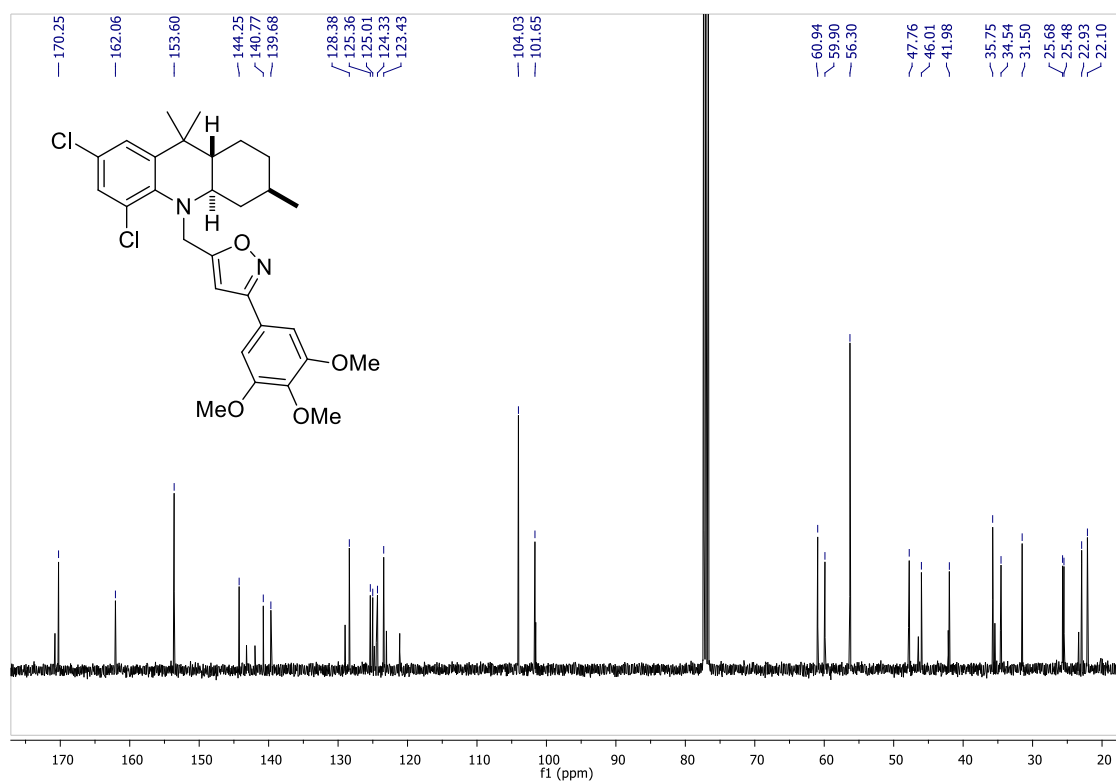
C15. *trans* N-Propargil-7-bromo-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9a,10-octahidroacridina **6f**



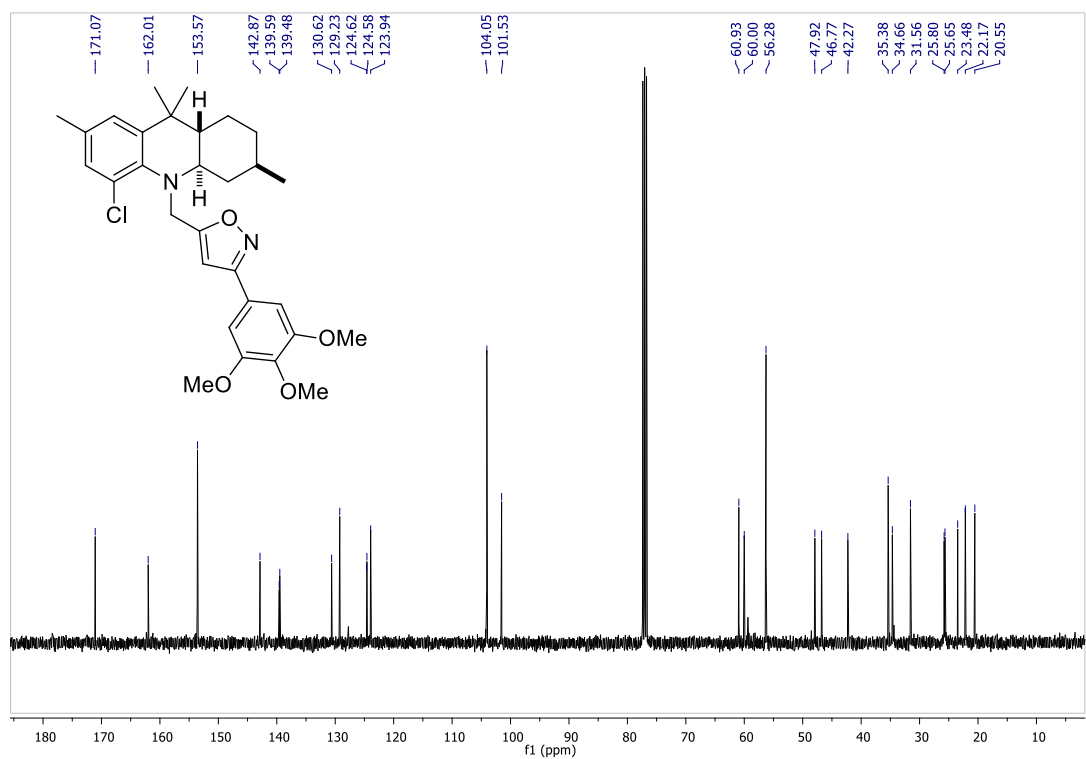
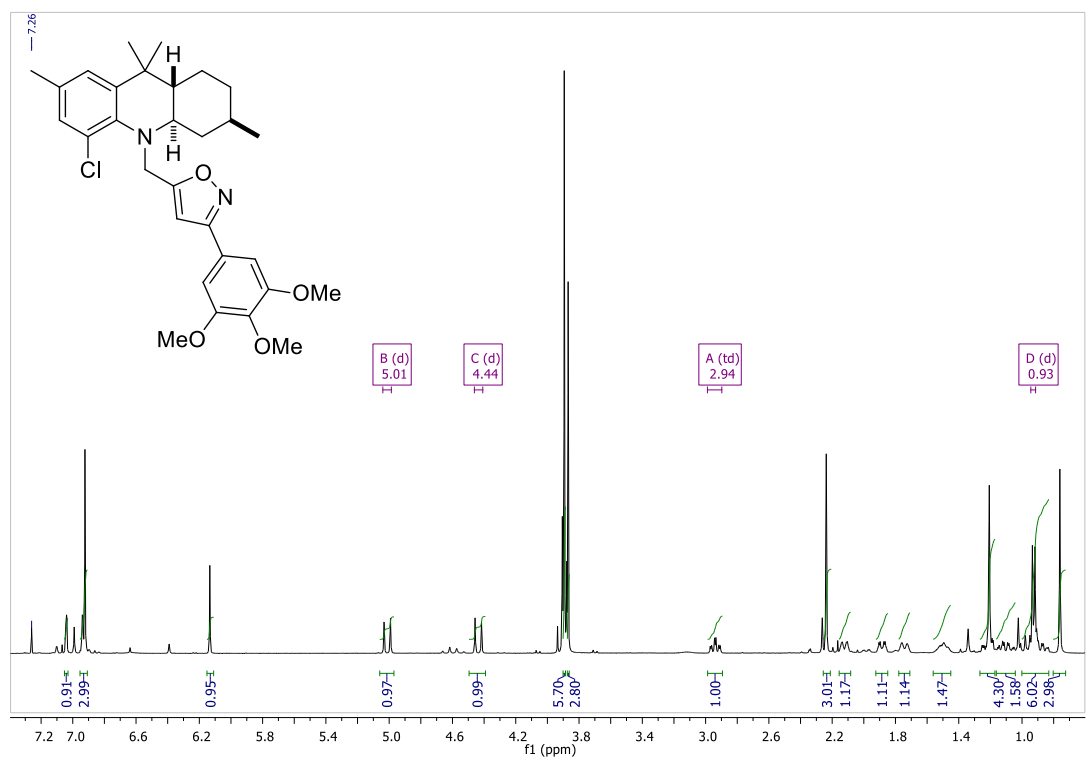


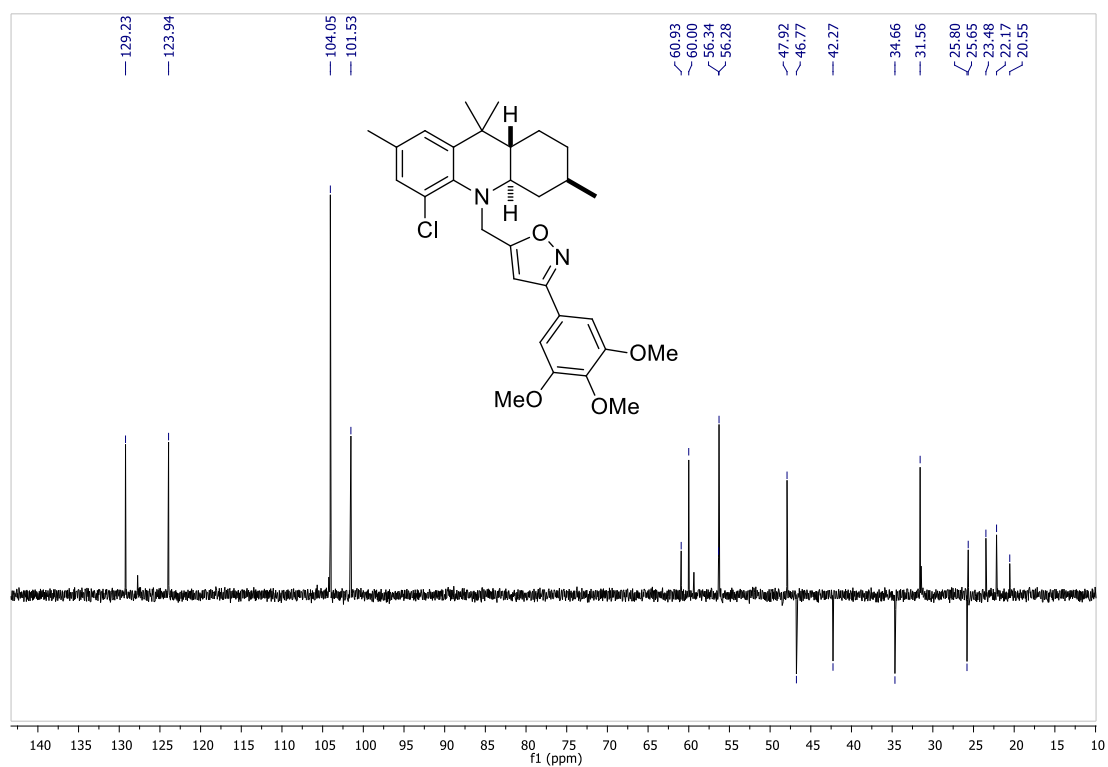
C16. *trans* 3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((5,7-dicloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9a**



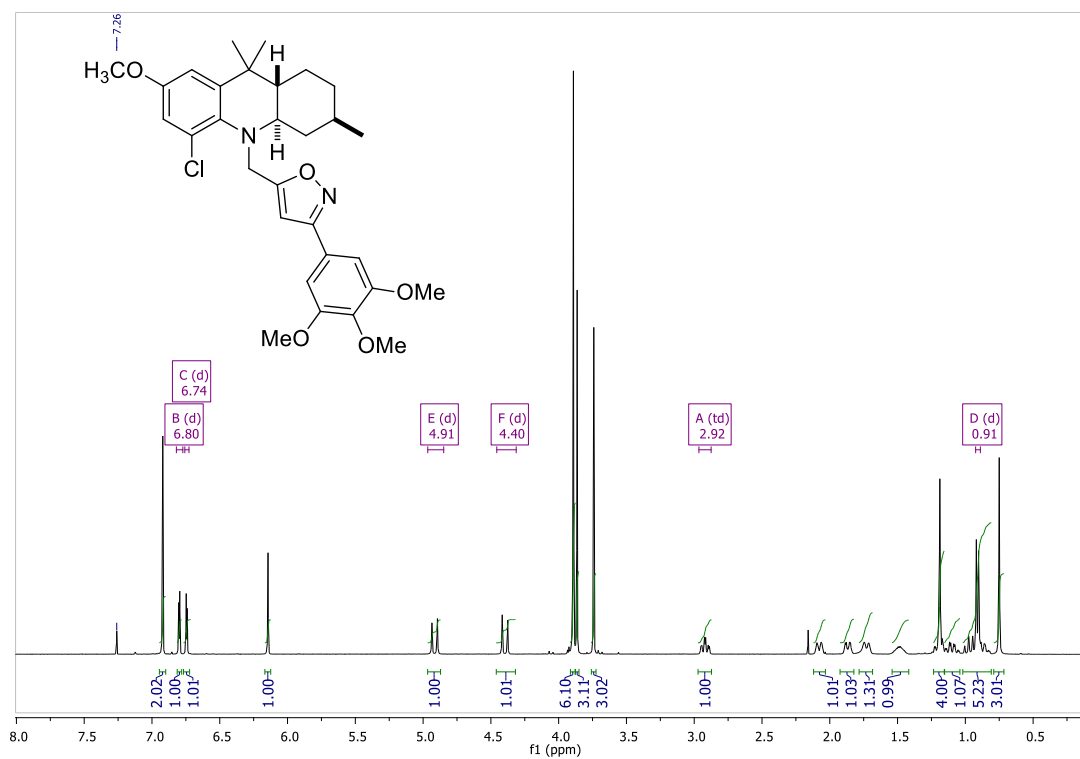


C17. *trans* 3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((5-cloro-3,7,9,9-tetrametil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9b**

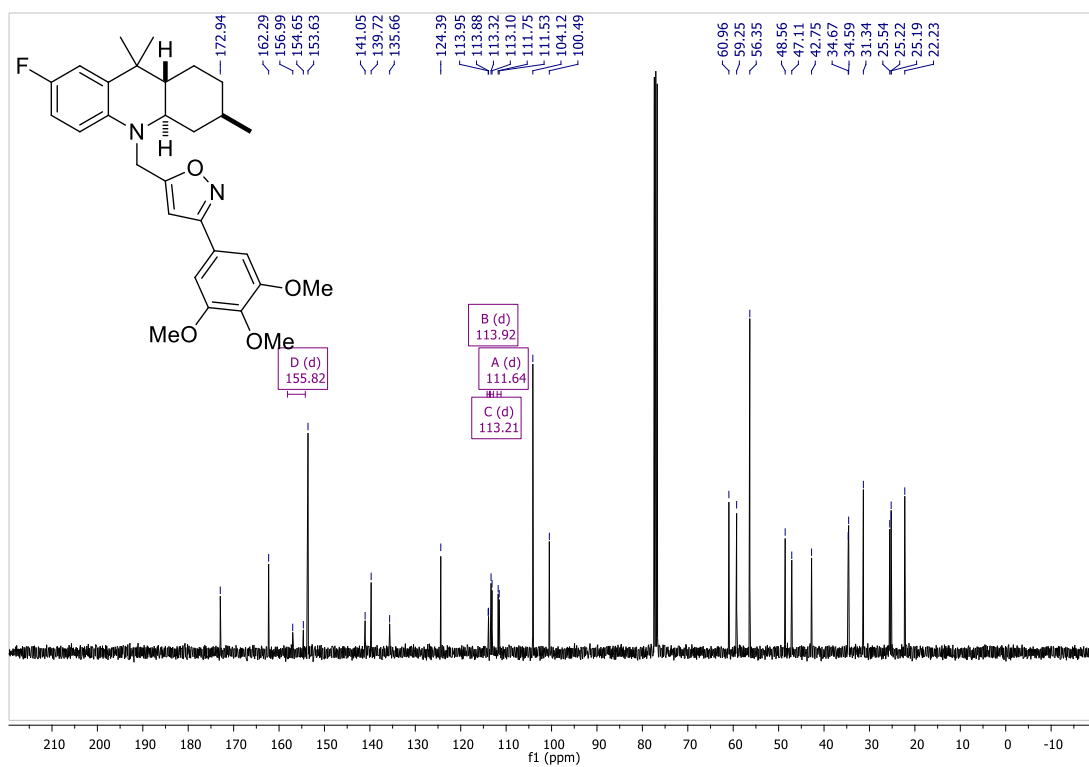
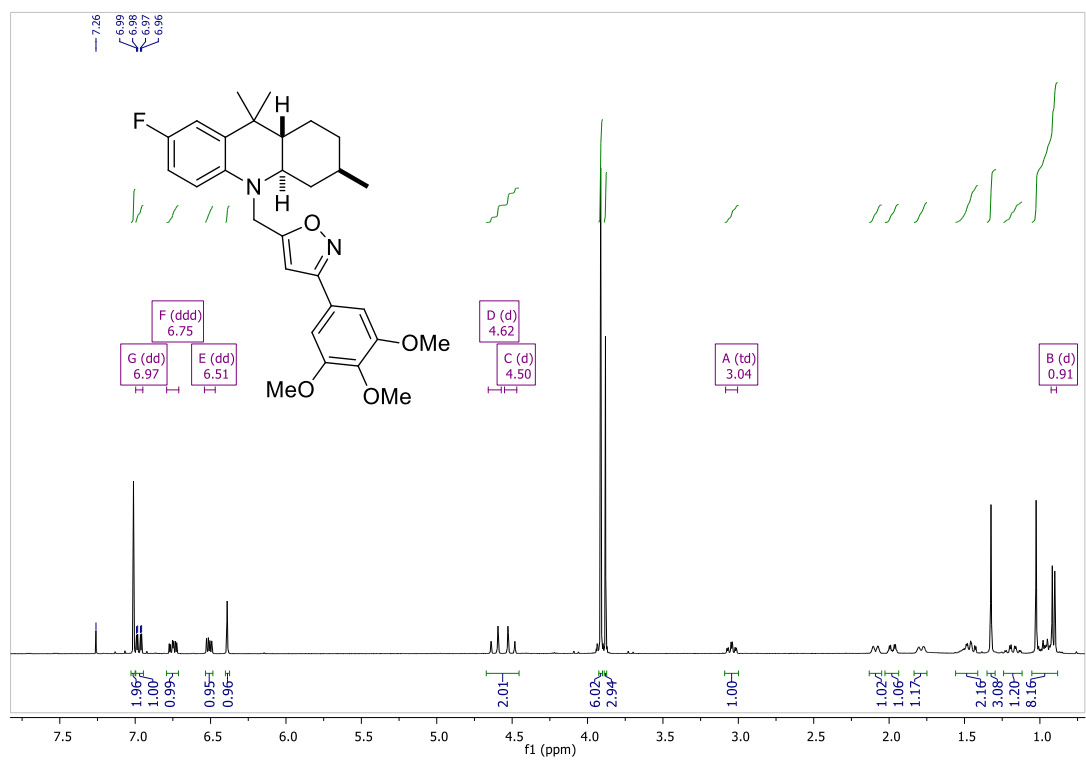


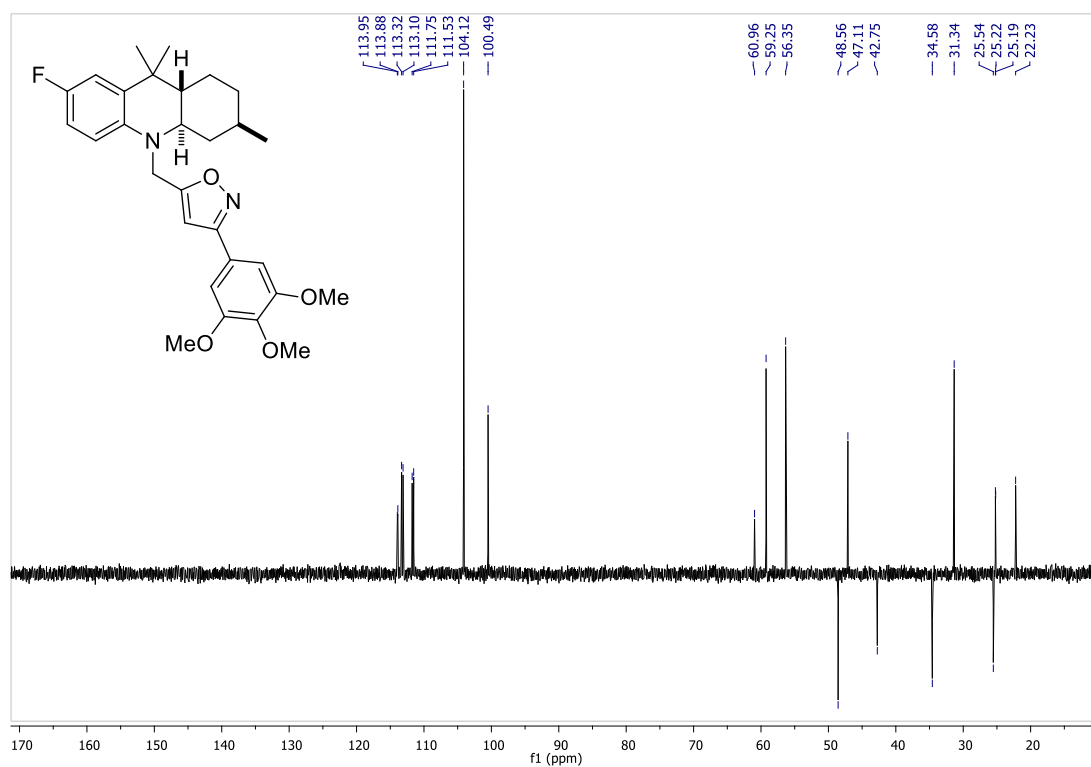


C18. *trans* 3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((5-cloro-7-metoxi-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9c**

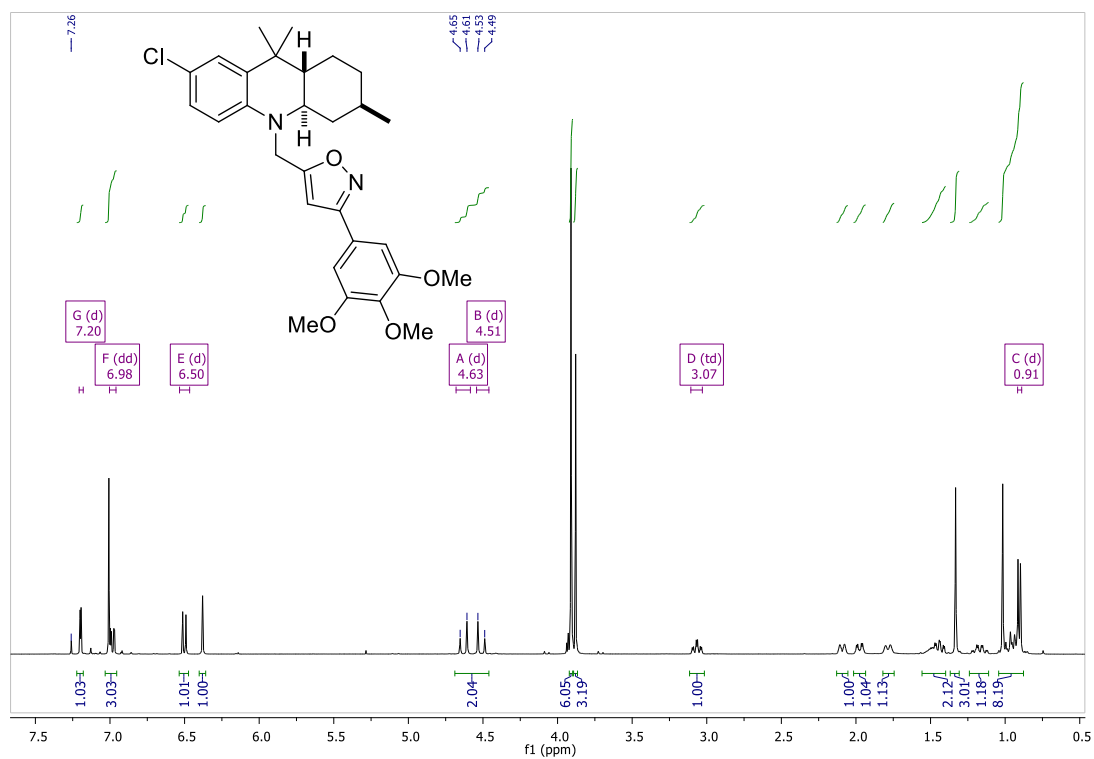


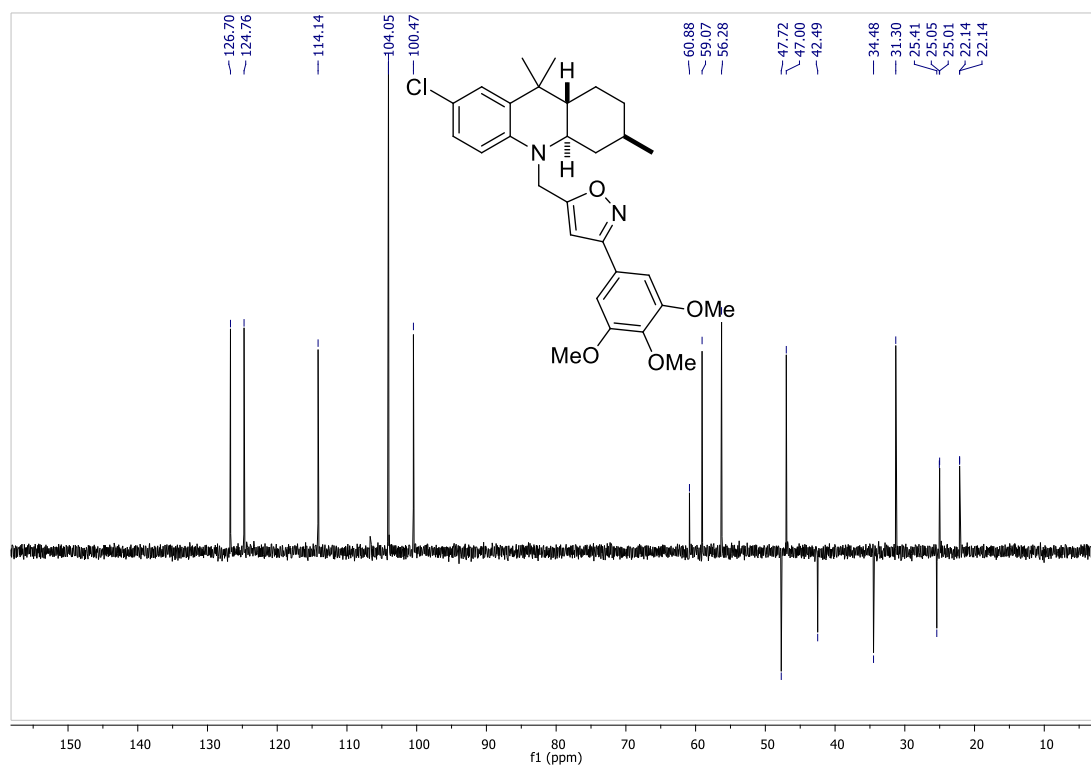
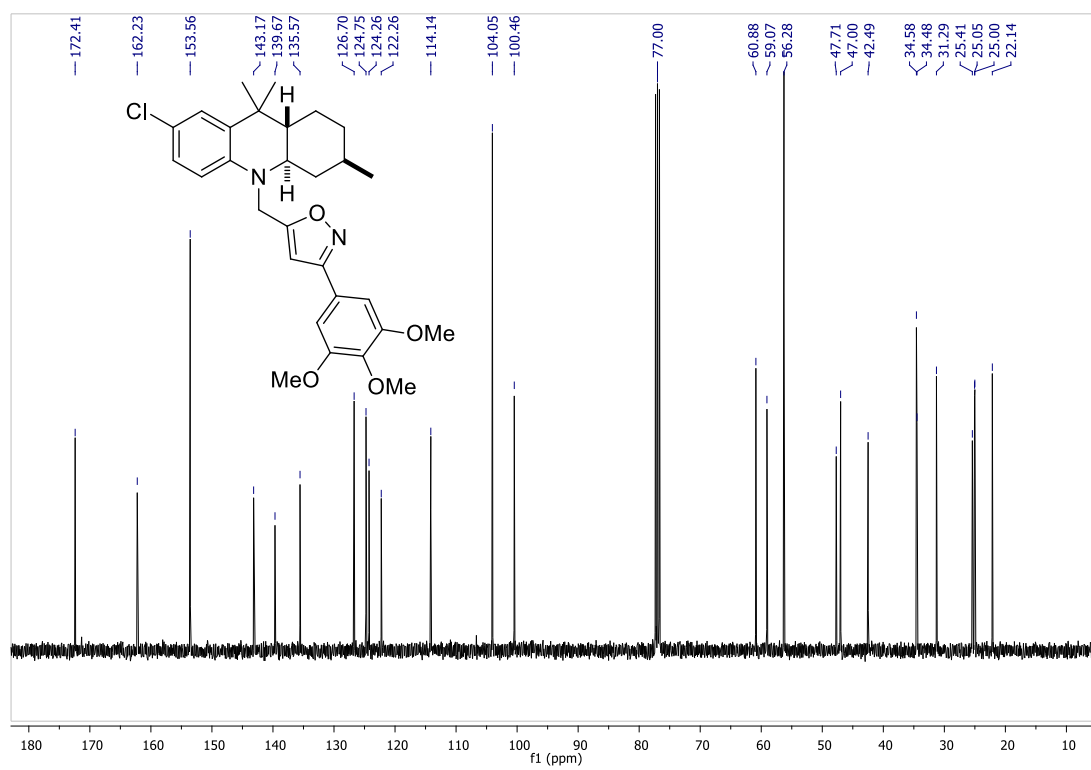
C19. *trans* 3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((7-fluor-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9d**



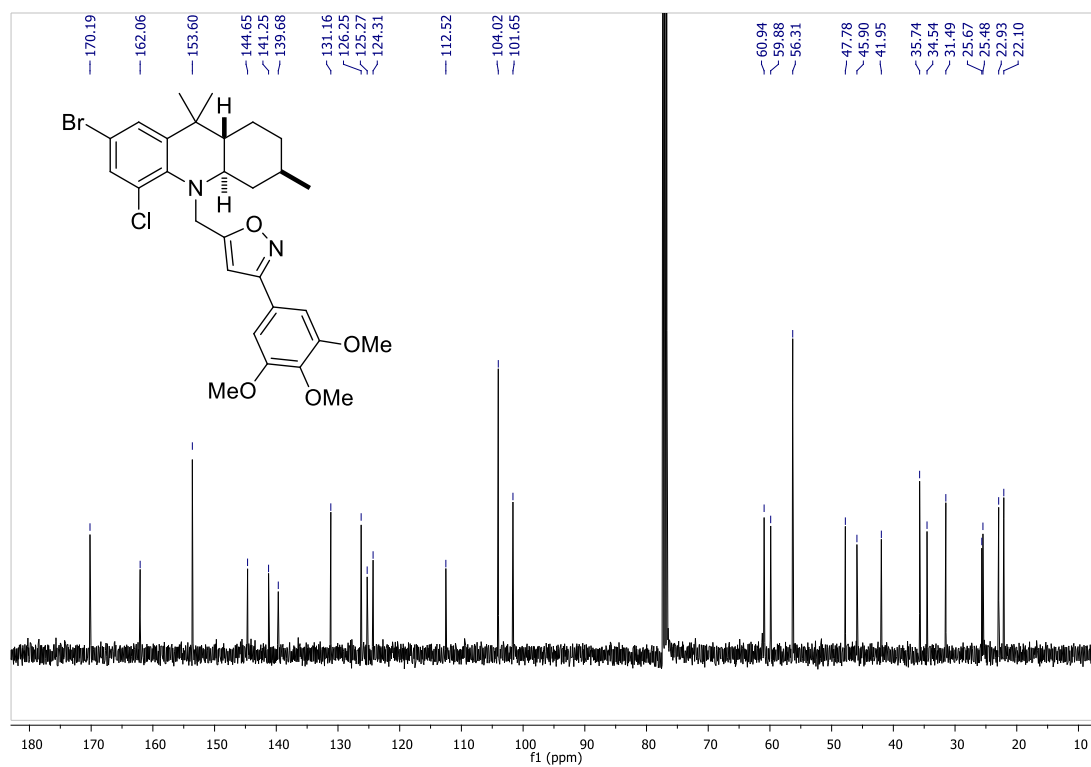
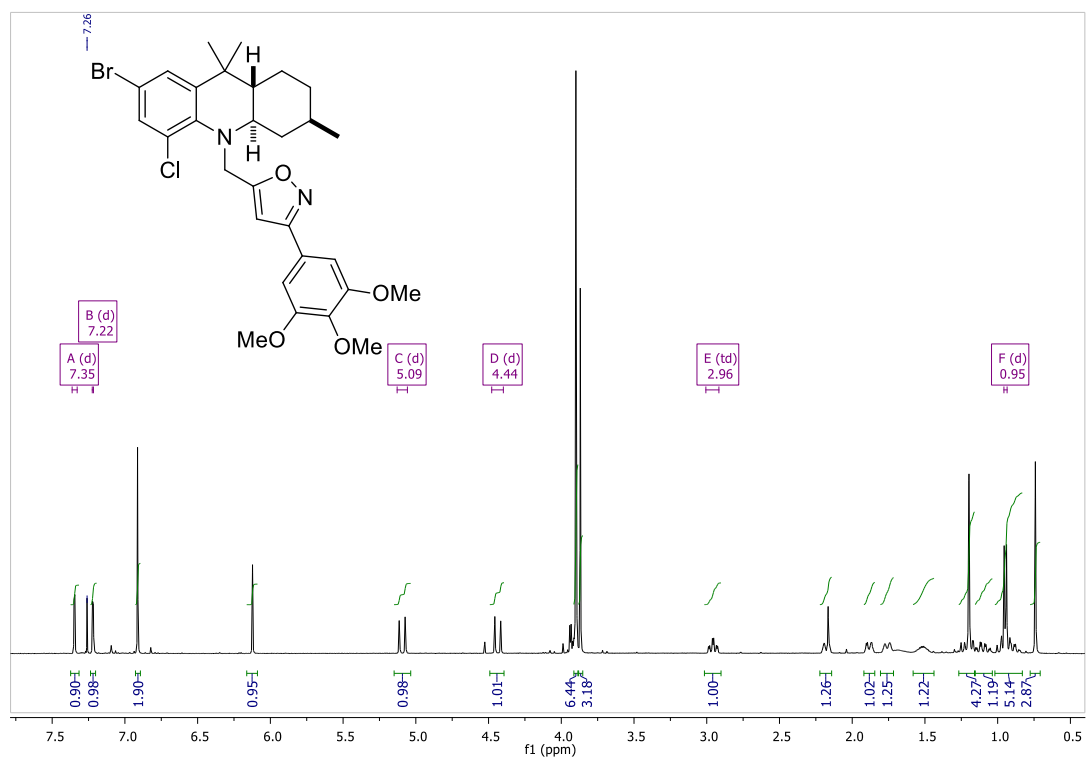


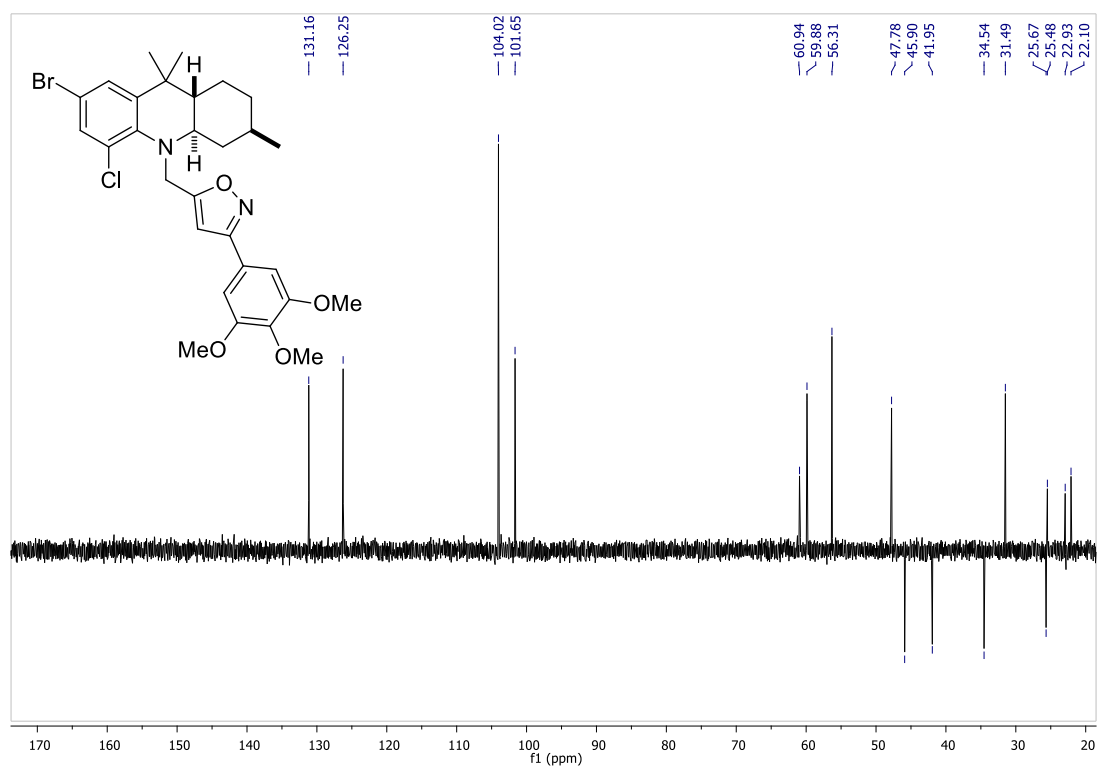
C20. *trans* 3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((7-cloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9e**



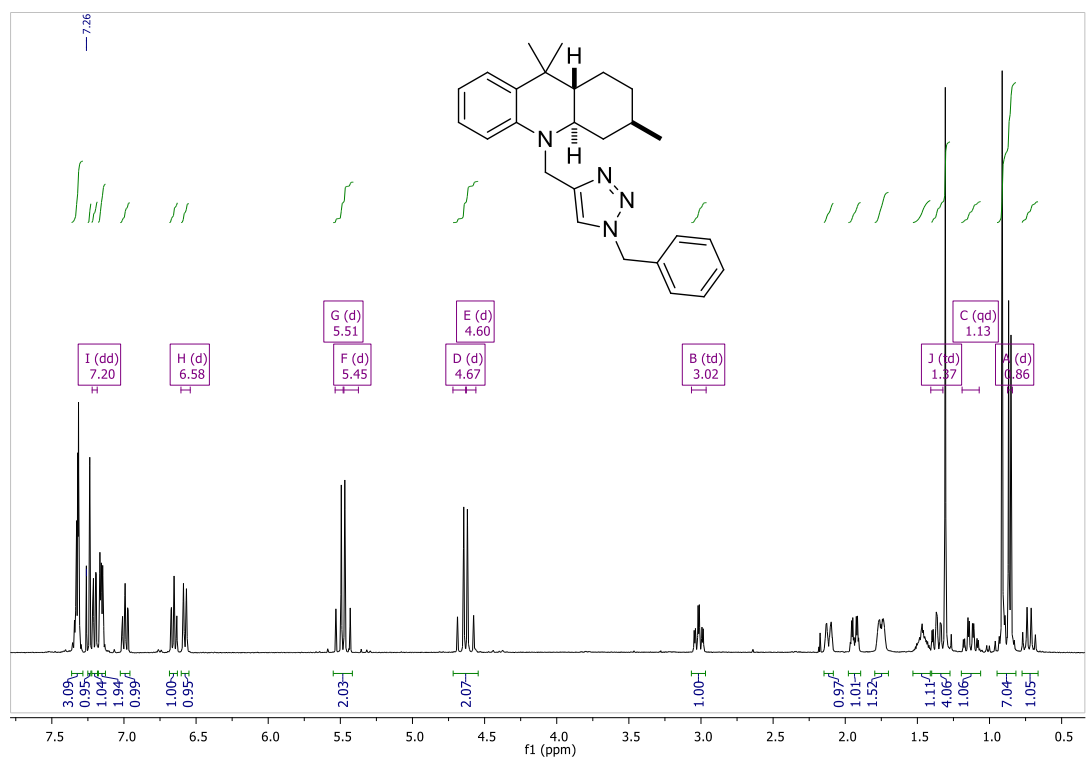


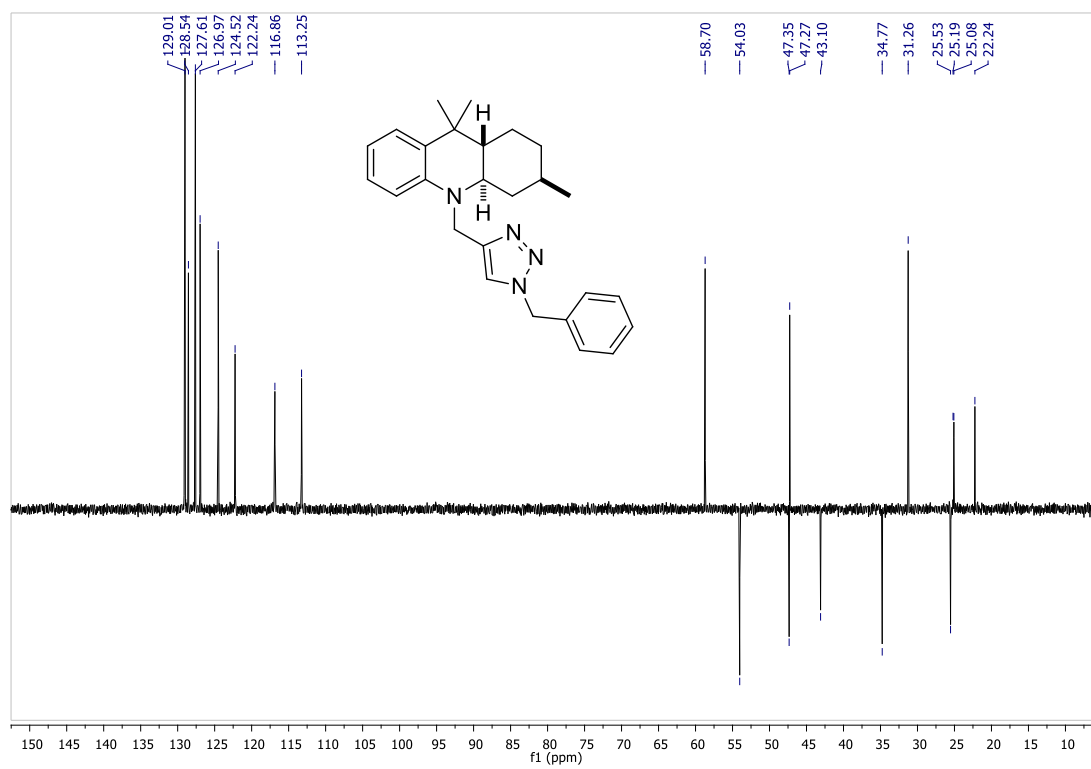
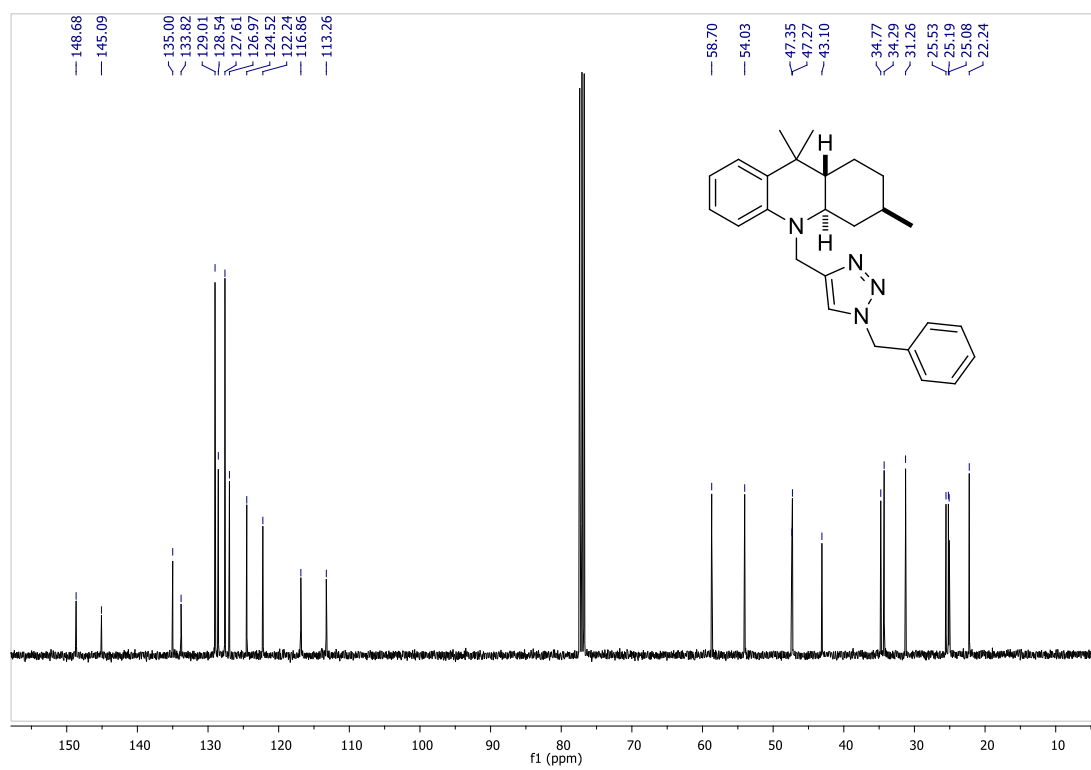
C21. *trans* 3-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-((7-bromo-5-cloro-3,9,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridinil)metil)isoxazol **9f**



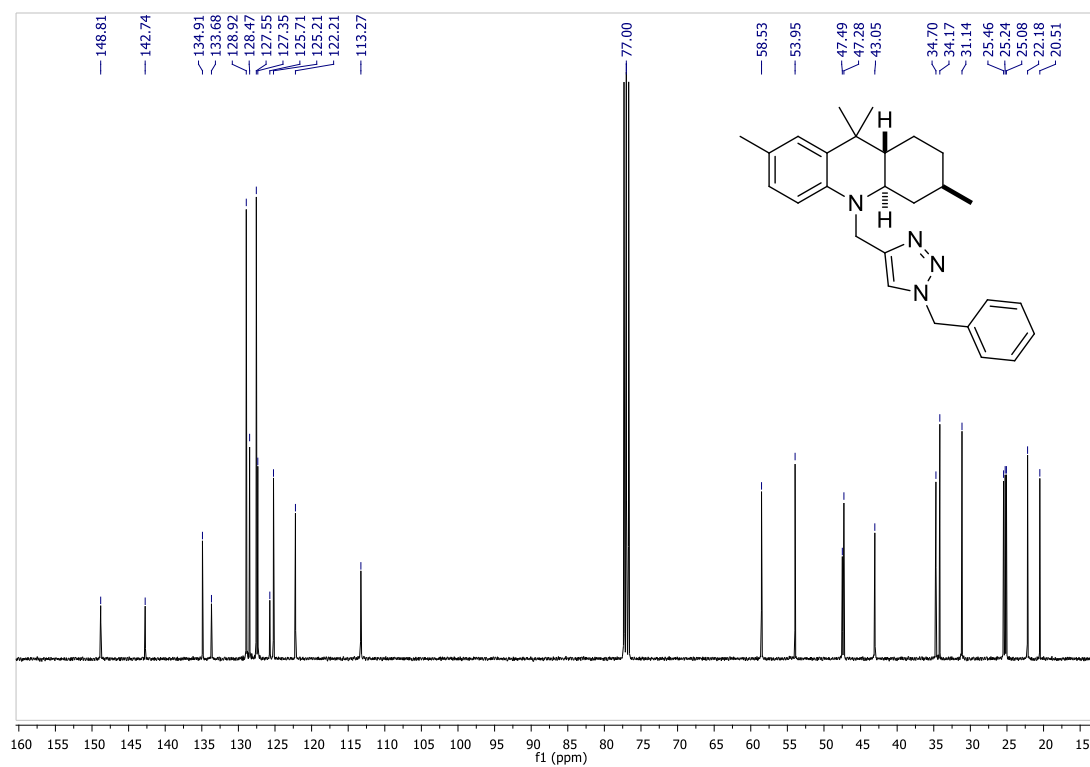
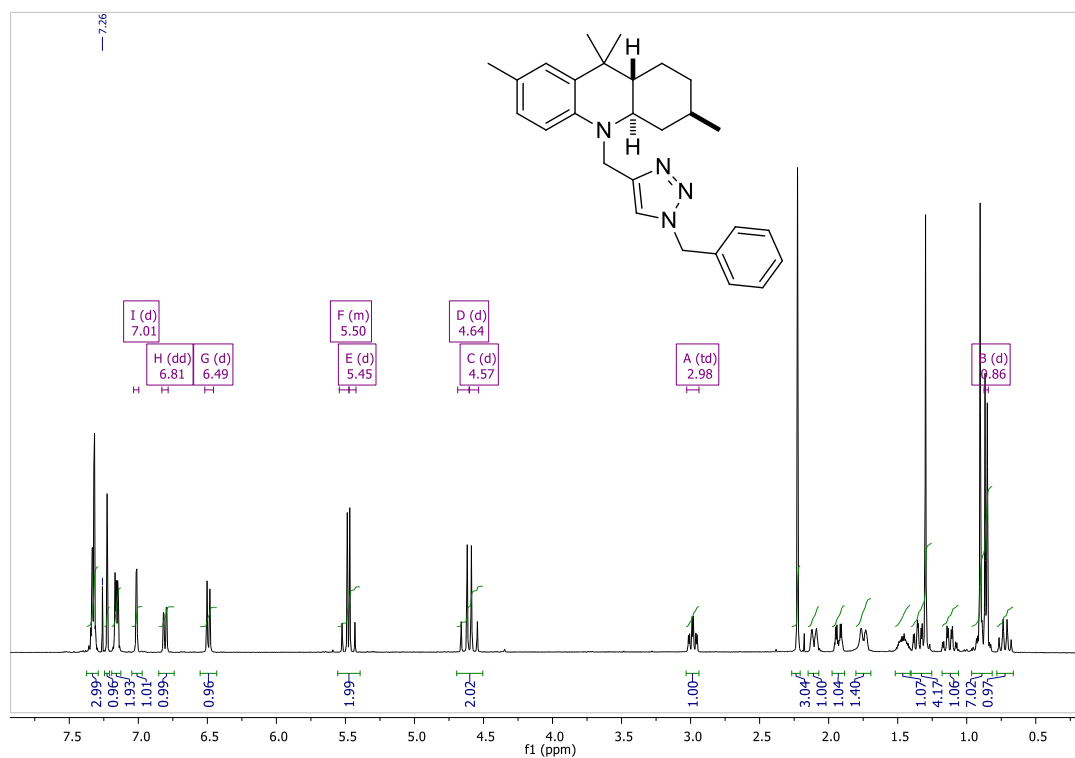


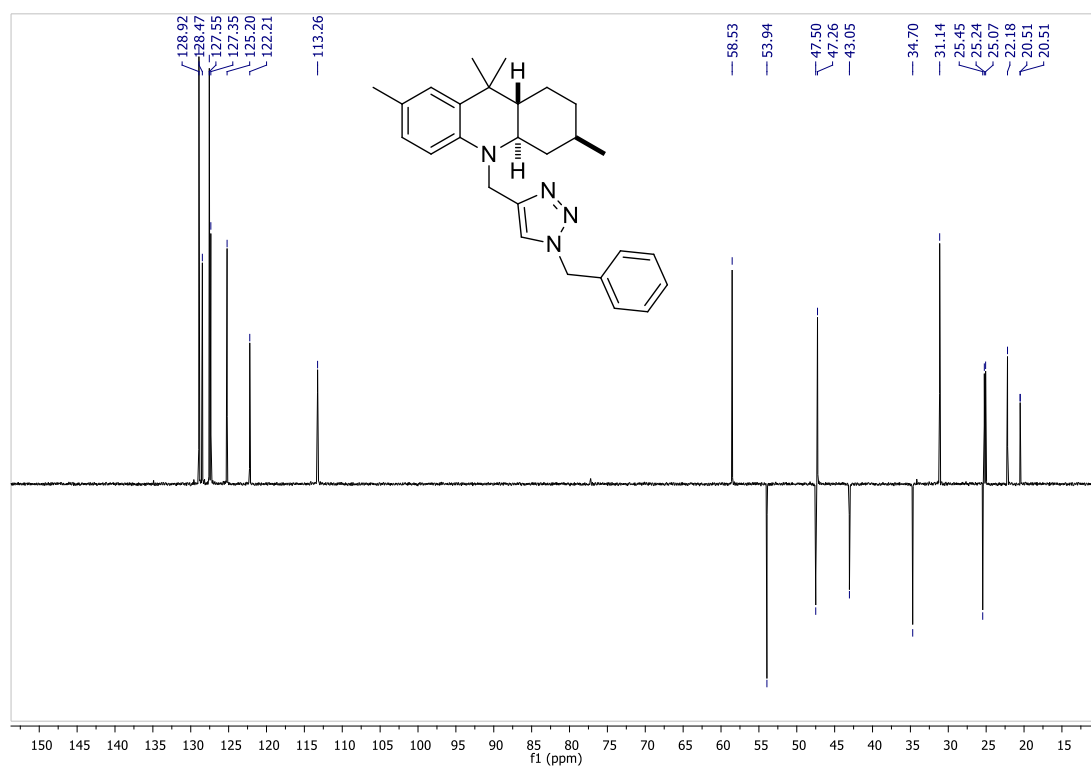
C22. *trans* 10-((1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,9,9-trimetil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11a**



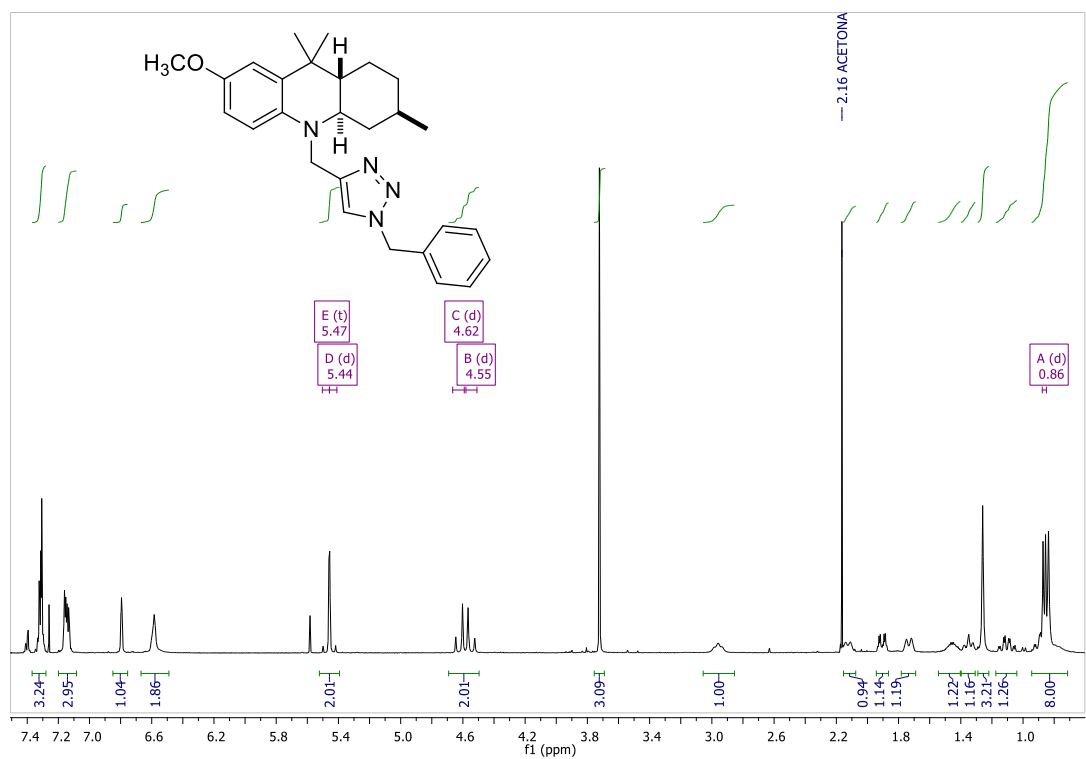


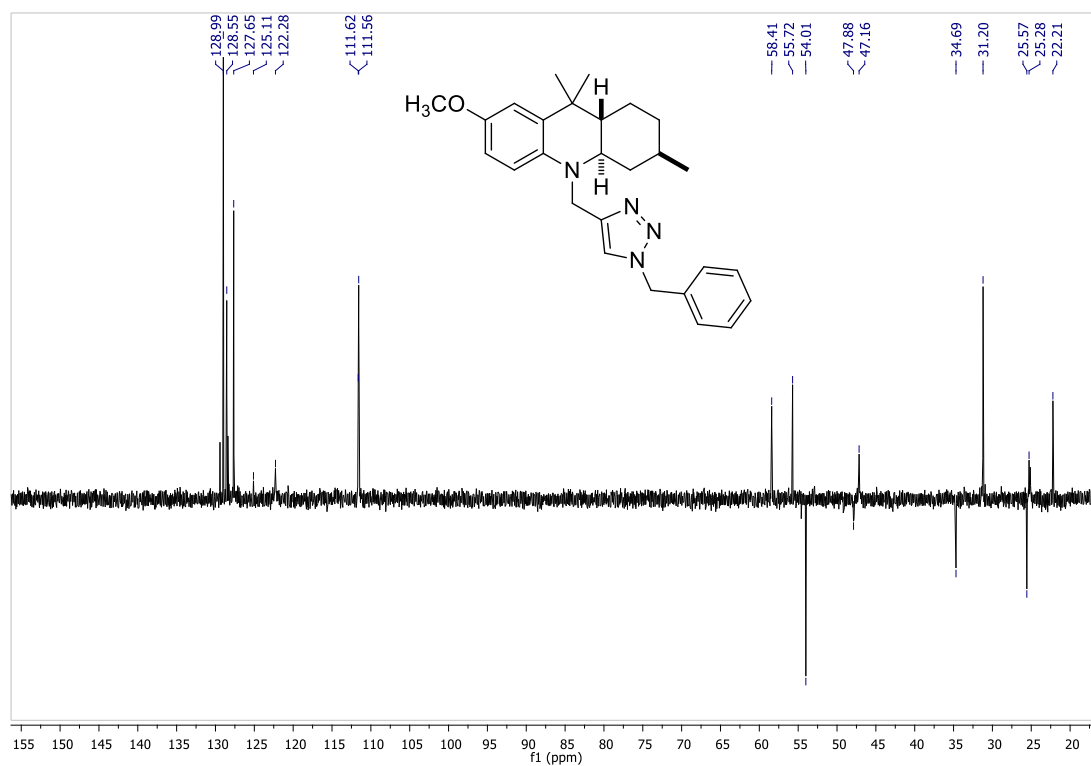
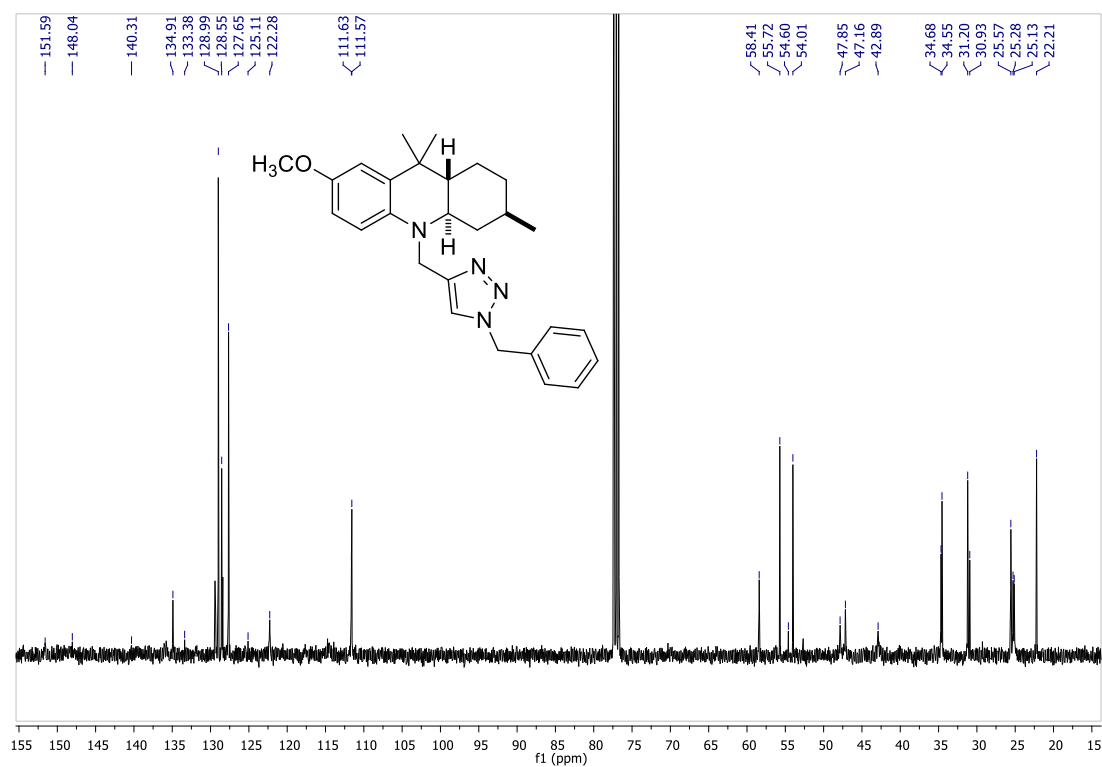
C23. *trans* 10-((1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3,7,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11b**



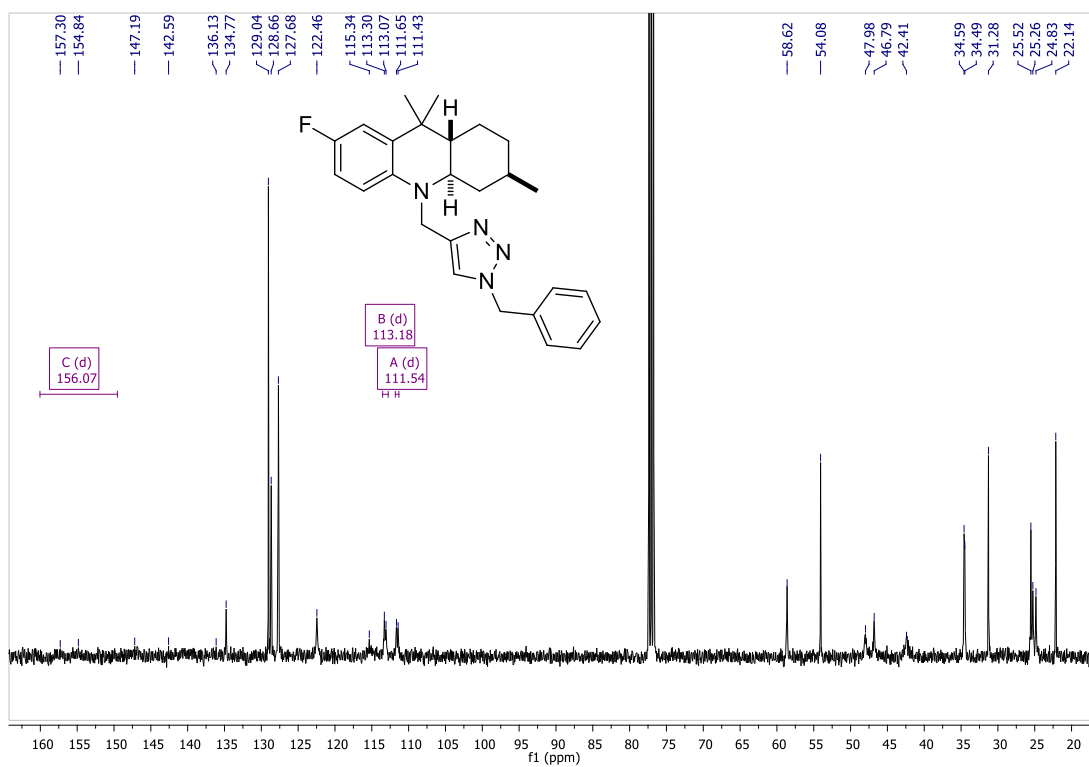
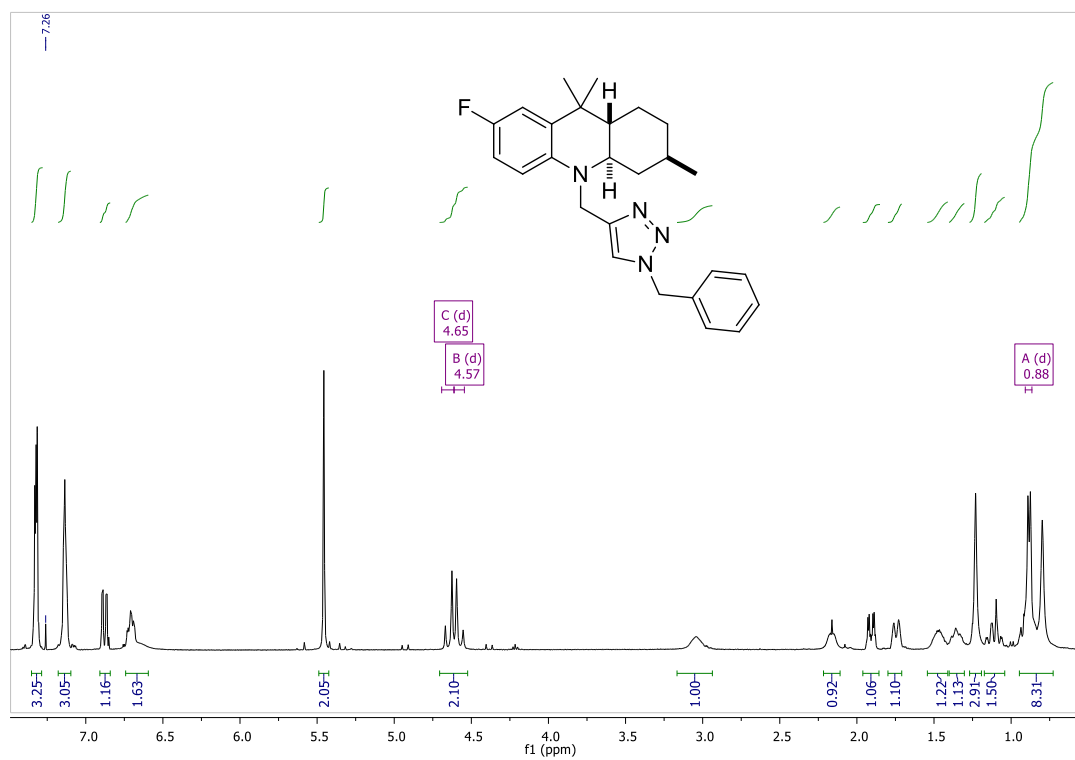


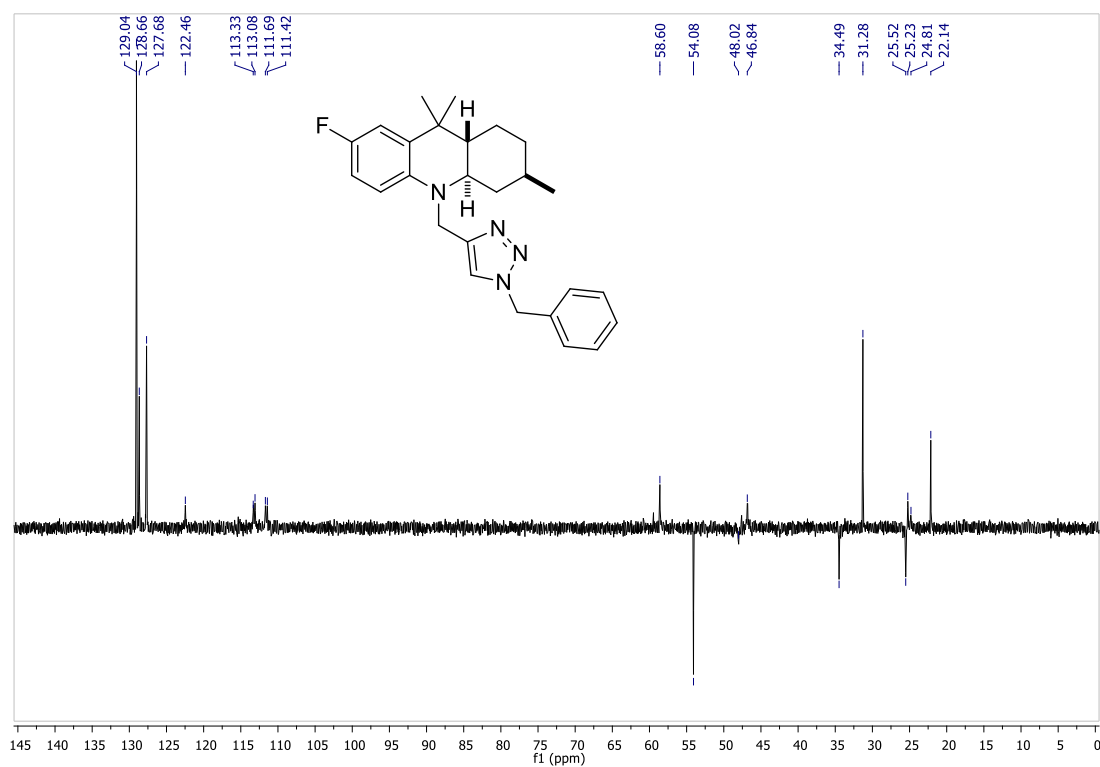
C24. *trans* 10-((1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,9,9-trimetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11c**



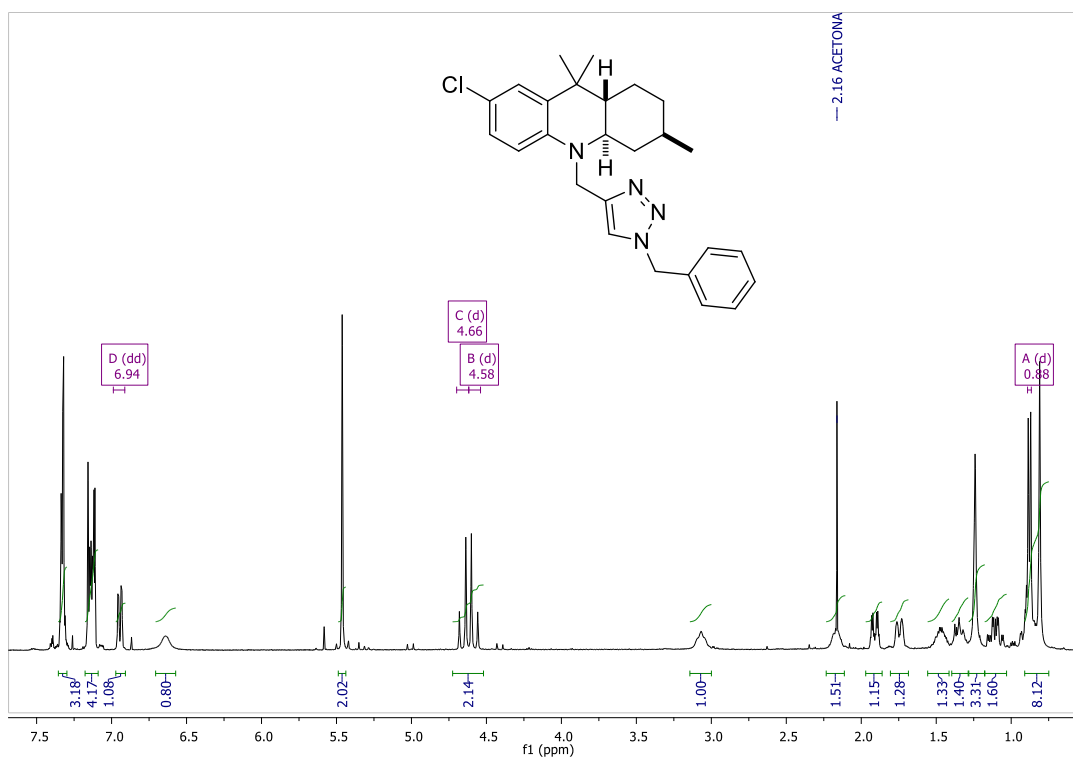


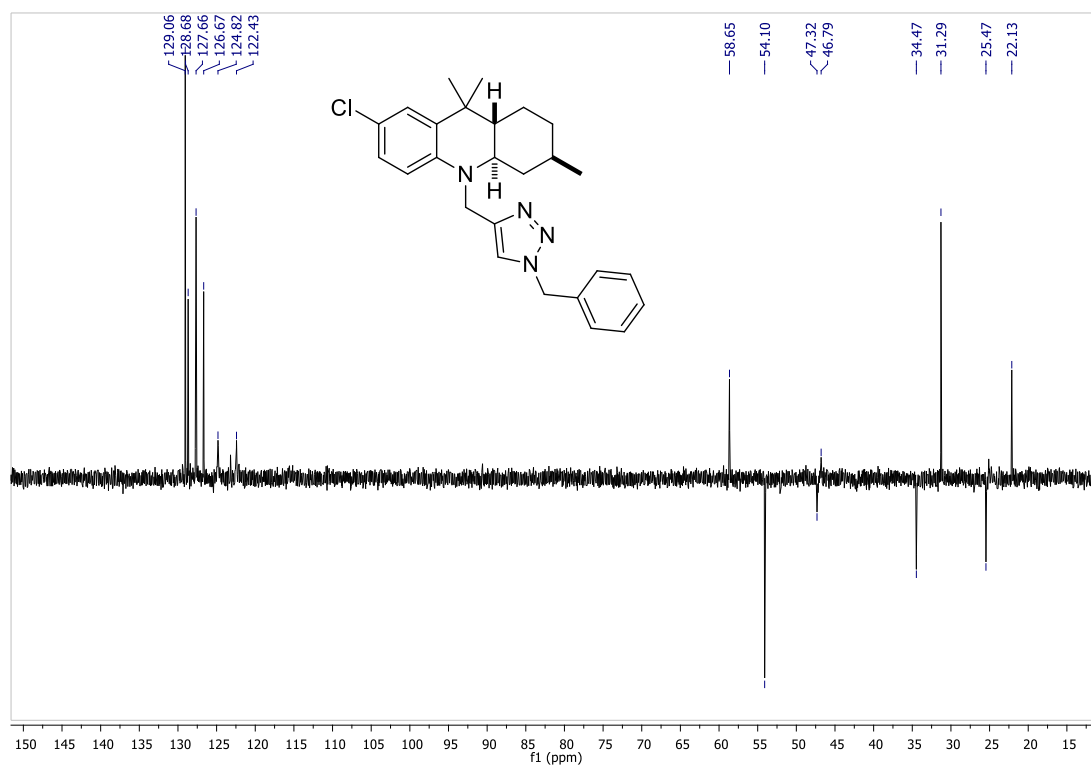
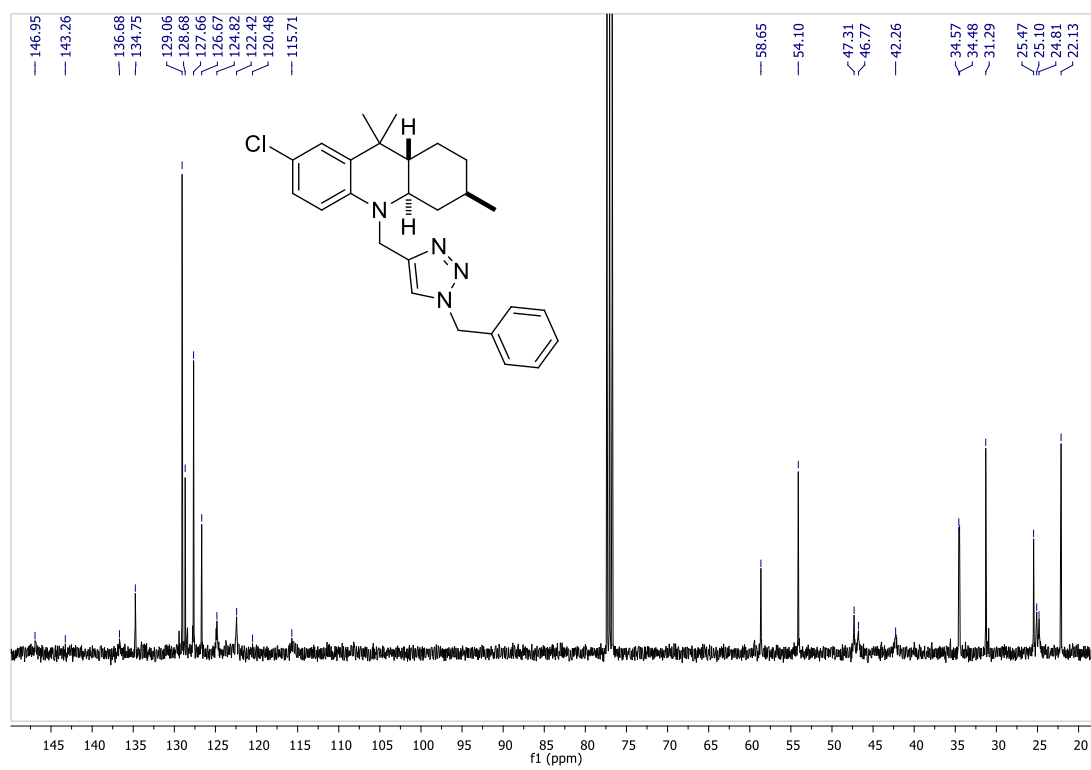
C25. *trans* 10-((1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-fluor-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11d**



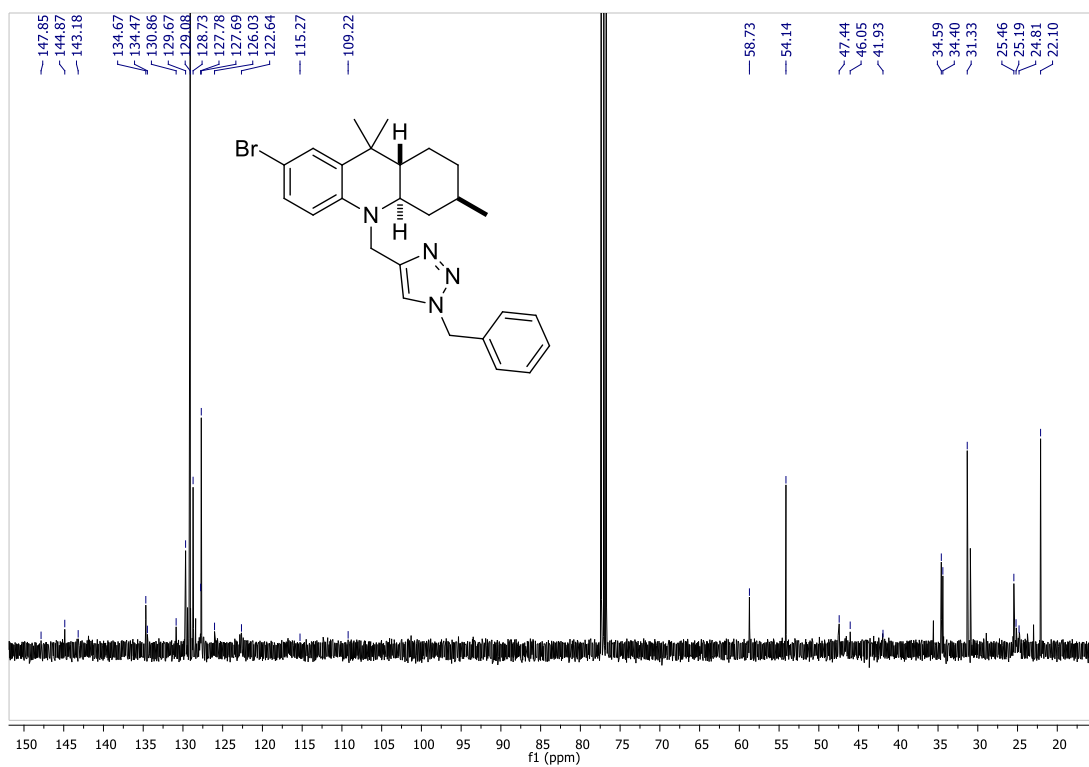
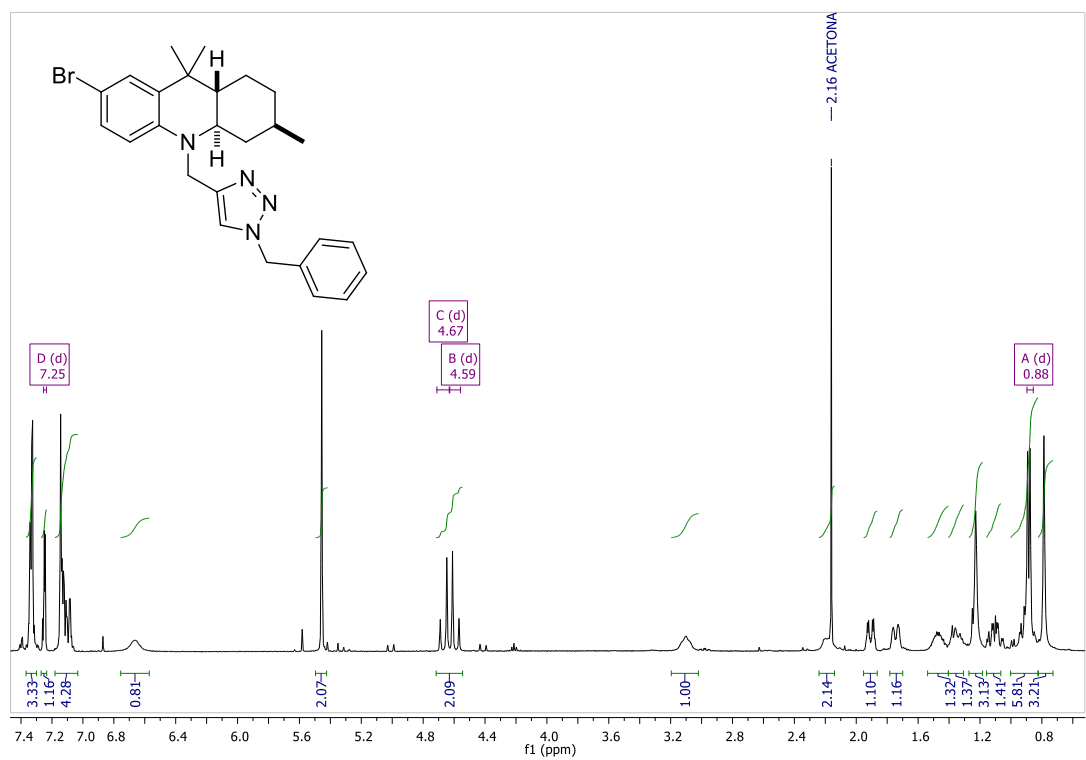


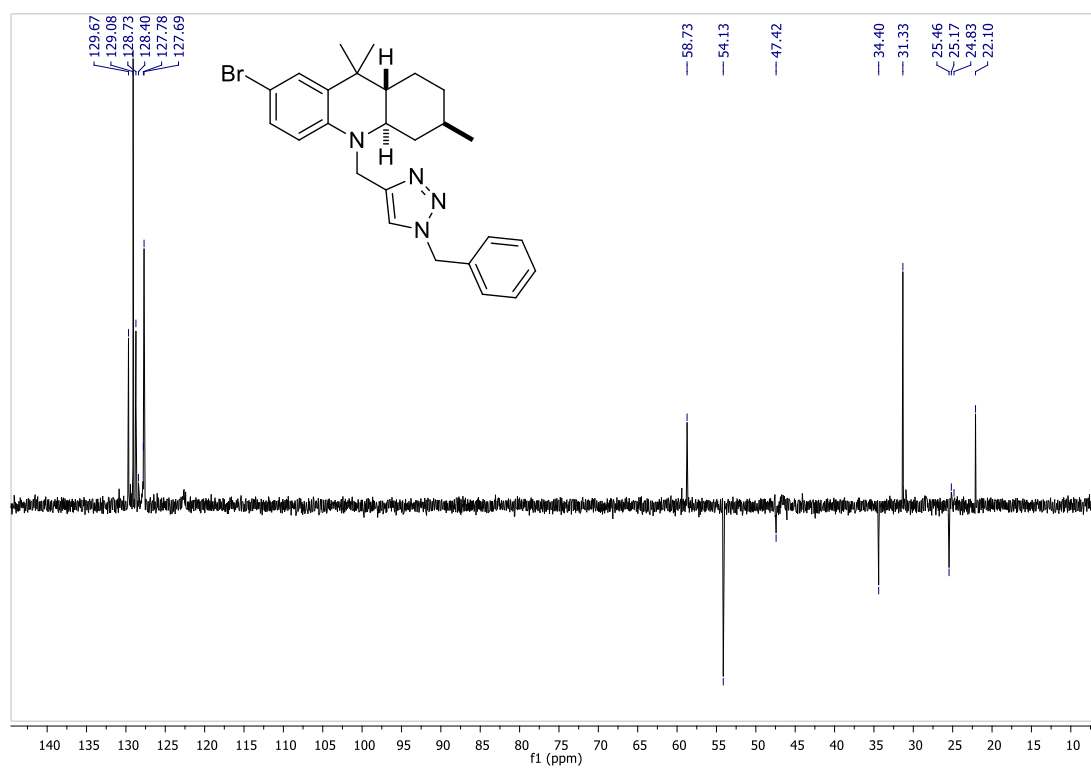
C26. *trans* 10-((1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-7-chloro-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11e**





C27. *trans* 10-((1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-bromo-3,9,9-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina **11f**





Anexo D: Datos cristalográficos

D1. Datos de difracción de rayos-X de monocristal del compuesto 3a

Datos cristalográficos^a	N-bencil OHA
Fórmula empírica	C ₂₃ H ₂₉ N
Peso fórmula	319.49
Temperatura (°C)	20
Longitud de onda (Å)	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclinic
Grupo espacial	Cc (Nº 9)
<i>Dimensiones de la celda unidad</i>	
a (Å)	12.145 (6) Å
b (Å)	17.583 (9) Å
c (Å)	17.840 (8) Å
$\alpha = \gamma$ (°)	90°
β (°)	99.111 (17)
Volumen (Å ³)	3762 (3) Å ³
Z	8
Densidad (calculada) (Mg/m ³)	1.128
Reflexiones colectadas	25310
Reflexiones independientes	6370 [$R_{\text{int}} = 0.127$]
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa sobre F^2
Índices R [$I > 2\sigma(I) = 3759$ datos]	$R_1 = 0.086$, $wR_2 = 0.218$

^aEsta información puede obtenerse sin costo (CCDC 1434457) en <http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/request/> (o en la CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2, UK; Fax: +44 1223 336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

D2. Datos de difracción de rayos-X de monocristal del compuesto 6b

Datos cristalográficos	N-propargil OHA
Fórmula empírica	C ₂₀ H ₂₇ N
Peso fórmula	281.44
Temperatura (°C)	20
Longitud de onda (Å)	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (Nº 19)
<i>Dimensiones de la celda unidad</i>	
<i>a</i> (Å)	10.058 (2) Å
<i>b</i> (Å)	10.6315 (19) Å
<i>c</i> (Å)	15.651 (3) Å
$\alpha = \beta = \gamma$ (°)	90°
Volumen (Å ³)	1673 (3) Å ³
<i>Z</i>	4
Densidad (calculada) (Mg/m ³)	1.117
Reflexiones colectadas	13658
Reflexiones independientes	3686 [<i>R</i> _{int} = 0.038]
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa sobre <i>F</i> ²
Índices <i>R</i> [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>) = 2968 datos]	<i>R</i> ₁ = 0.053, <i>wR</i> ₂ = 0.165