

**GENERACIÓN DE UNA QUIMIOTECA DE NUEVAS 4-AMIDIL-2-METIL-1,2,3,4-
TETRAHIDROQUINOLINAS POTENCIALMENTE BIOACTIVAS USANDO EL
CONCEPTO DE SÍNTESIS COMBINATORIA EN FASE LÍQUIDA**

CARLOS ANDRÉS MARTÍNEZ BONILLA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
BUCARAMANGA
2012**

GENERACIÓN DE UNA QUIMIOTECA DE NUEVAS 4-AMIDIL-2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS POTENCIALMENTE BIOACTIVAS USANDO EL CONCEPTO DE SÍNTESIS COMBINATORIA EN FASE LÍQUIDA

CARLOS ANDRÉS MARTÍNEZ BONILLA

**Proyecto de grado para optar por el título de
QUÍMICO**

Director

VLADÍMIR V. KOUZNETSOV, *PhD., DSc.*

Co-director

DIEGO R. MERCHÁN ARENAS, *Químico, MSc.*

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
BUCARAMANGA
2012**

Dedicatoria

*A mis padres, Olga Fanny Bonilla Díaz y
Guillermo Martínez Meléndez*

*A Nathalie, por brindarme todo su amor,
cariño y cuidado*

AGRADECIMIENTOS

El más especial agradecimiento al Profesor **Vladimir Kouznetsov**, a quien más que aguardarle un gran respeto científico y profesional, le tengo un gran aprecio y cariño por todos los consejos, enseñanzas, correcciones y buenos momentos. Es sin duda un ejemplo a seguir, al mostrarme el amor propio, sentido de pertenencia y empeño que debe tener un científico frente al área en el cual se desempeña. Por su atención y preocupación frente a los problemas presentados. Gracias por permitirme trabajar bajo su mando; por enseñarme que aunque las ideas no son muchas, de seguro valdrán más que una trucha.

A **Diego Rolando Merchán**, quien me guio desde el inicio brindándome su valiosa atención, ayuda, amistad y paciencia. Por ser un buen compañero y excelente amigo.

A la Doctora **Elena Stashenko** expreso mis más grandes agradecimientos por su empeño y dedicación en el proceso de enseñanza y formación de profesionales. Por su colaboración en el desarrollo de nuestros trabajos de investigación. Por su valioso y desinteresado apoyo frente a las piedras que encontré en mi camino. Del mismo modo al Doctor **Juan Manuel Urbina** por sus valiosos consejos, y por la atención prestada. Por darme la oportunidad de ingresar al **LQOBio**.

A **Piru, Fercho y Cesar**, por su amistad y compañía incondicional. Espero que el futuro de los cinco sea el mejor, lleno de las mejores cosas en el campo científico y personal, para que dentro de muchos años podamos encontrarnos y recordar todos aquellos buenos momentos.

A la **Liliana Betancourt**, en representación de la Universidad de Antioquia por su amabilidad en el apoyo económico dado por Colciencias bajo el contrato **RC 366-2011**.

A Sergio, Eduardo, Eliana, Dianita y Laura, por brindarme su amistad durante este largo camino.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	17
1. ESTADO DEL ARTE	19
1.1 Alcaloides quinolínicos y tetrahydroquinolínicos en la naturaleza	19
1.2 Análogos tetrahydroquinolínicos sintéticos con actividad biológica	21
1.3 Aspectos sintéticos: construcción del núcleo tetrahydroquinolínic	26
1.4 Nuevas metodologías: hacia la diversidad molecular y la química verde	33
2. OBJETIVOS	41
2.1 General	41
2.2 Específicos	41
3. SECCIÓN EXPERIMENTAL	42
3.1 Preparación de las 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas C-6 sustituidas implementando reacciones tipo ABB' <u>3aa-3ce</u>	43
4. ANÁLISIS DE RESULTADOS	55
4.1 Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de las nuevas 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas. Influencia del tipo de catalizador y medio de reacción	56
4.2 Obtención y caracterización estructural de las nuevas 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas C-6 sustituidas <u>3aa-3ce</u> empleando las condiciones óptimas de reacción	67
4.3 Catálisis micelar, síntesis de tetrahydroquinolinas <i>vía</i> reacción imino Diels-Alder de demanda inversa en medio acuoso.	84
5. CONCLUSIONES	88
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
7. ANEXOS	97

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1.	Alcaloides (tetrahidro)quinolínicos presentes en la naturaleza	20
Figura 2.	Análogos THQs con marcada actividad biológica	22
Figura 3.	2-Alquil-4-amidil-THQs con marcada actividad biológica	25
Figura 4.	Interrelación entre la síntesis de librerías moleculares y las metodologías que aplican procesos eficientes basados en algunos principios de la química verde	33
Figura 5.	Concepto básico de la química combinatoria	33
Figura 6.	Estructura tipo Keggin, en su presentación atómica y poliédrica	39
Figura 7.	Librería THQs sintetizadas bajo el concepto de la química combinatoria	43
Figura 8.	Espectro IR del $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (AFM) reportado en la literatura (a) y sintetizado (b)	64
Figura 9.	Espectro IR de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bc	69
Figura 10.	TIC de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bc	72
Figura 11.	Espectro de masas de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bc	73
Figura 12.	Espectro de RMN- ^1H de la <i>cis</i> -2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3ca	74
Figura 13.	Acoplamiento heteronuclear HSQC ^1H - ^{13}C de la THQ 3ca	75
Figura 14.	Asignación y superposición del espectro DEPT-135 sobre de RMN- ^{13}C de la THQ 3ca	78
Figura 15.	Espectro de correlación heteronuclear HMBC ^1H - ^{13}C de la THQ 3ca y interacción H/C a largo alcance	78
Figura 16.	Clasificación de los protones anclados al anillo saturado de la quinolina	79
Figura 17.	Regiones del espectro en las cuales se observa la multiplicidad de los protones 4- <i>Hax'</i> , 3- <i>Heq</i> , 3- <i>Hax</i> y 2- <i>Hax</i> de la THQ 3ca	80
Figura 18.	Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de la THQ 3ca	81
Figura 19.	Mecanismo propuesto en la generación de THQs <i>vía</i> reacción imino DA, e interacción con la micela formada	87

LISTA DE ESQUEMAS

		Pág.
Esquema 1.	Estrategias sintéticas para la obtención del anillo 1,2,3,4-tetrahidroquinolínico	26
Esquema 2.	(a) Reacción de DA; (b) Regioselectividad de la reacción de DA	27
Esquema 3.	(a) Reacción de Povarov (imino DA); (b) Efecto del AL sobre los OMF en la reacción de Povarov	28
Esquema 4.	Generación de THQs usando como catalizador Celulosa-SO ₃ H	29
Esquema 5.	Síntesis de THQs utilizando precursores de origen natural	30
Esquema 6.	(a) Ejemplo seleccionado del uso de la reacción imino DA en la síntesis de heterociclos complejos; (b) síntesis de THQs <i>vía</i> reacción imino DA intramolecular	31
Esquema 7.	Síntesis enantioselectiva de THQs	31
Esquema 8.	Conjugación de núcleo tetrahidroquinolínico al sistema oxoindol	32
Esquema 9.	Modelo de síntesis de THQs utilizando síntesis combinatoria en fase sólida, (4-TMPAA: ácido-4-metoxifenil acético; PAA: ácido fenilacético)	34
Esquema 10.	(a) Preparación de una librería de THQs 50 ; (b) Utilización de la plataforma de 96 pocillos equipada con un robot de alto rendimiento	35
Esquema 11.	Representación esquemática de una RMC	36
Esquema 12.	Síntesis total del alcaloide <i>trans</i> -martenelina utilizando la metodología ABB'	37
Esquema 13.	Síntesis de THQs utilizando la metodología ABB'	38
Esquema 14.	Síntesis de THQs utilizando vinil-éteres como dienófilos en el proceso tipo dominó	38
Esquema 15.	Síntesis de THQs utilizando HPA como catalizador	40
Esquema 16.	Preparación de las <i>cis</i> -4-amidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 3aa-3ce empleando PMA	43
Esquema 17.	Representación esquemática de una reacción de 3 componentes	55
Esquema 18.	Estrategia sintética para acceder a las nuevas 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas	55
Esquema 19.	Reacción modelo para la evaluación de los diversos sistemas catalíticos	56

Esquema 20.	Mecanismo propuesto para la generación de 3bc mediado por radicales	58
Esquema 21.	Sustitución electrofílica por parte del ion <i>N-aciliminium</i> sobre el 1,4-diclorobenceno	59
Esquema 22.	Uso del ácido 3,4-dihidroxibenzoico como trampa de radicales	59
Esquema 23.	Mecanismo propuesto para la síntesis de 3bc en el cual el Ce ⁴⁺ actúa como ácido de Lewis	60
Esquema 24.	Uso de Mo (VI) como catalizador <i>redox</i> (10 % mol), en la síntesis de THQs (H ₂ MoO ₄ , ácido molíbdico; Na ₂ MoO ₄ ·2H ₂ O, molibdato de sodio; (NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ ·4H ₂ O, heptamolibdato de amonio)	61
Esquema 25.	Tautomerismo enamida/imina: (a) Dimerización autocatalizada; (b) desplazamiento del equilibrio debido al solvente polar (p. ej. R-OH) y el pH del medio	62
Esquema 26.	Mecanismo propuesto para la generación de 3bc catalizada por el PMA. (a) Mecanismo iónico que implica una reacción tipo Mannich entre 2b y II' , al igual que el mecanismo concertado; (b) 2b y su nucleófilo análogo de enolatos generados en la reacción de Mannich	63
Esquema 27.	Uso de PEG-SO ₃ H, soporte polimérico funcionalizado en la síntesis de THQs	65
Esquema 28.	(a) Síntesis de 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-THQs catalizada por PMA; (b) Quimioteca de THQs sintetizadas <i>vía</i> reacción imino DA	67
Esquema 29.	Estado de transición hexacíclico, transposición de McLafferty	71
Esquema 30.	Ruta de fragmentación que muestra la transposición de McLafferty propuesta para los compuestos 3aa-3ce	72
Esquema 31.	Ruta de fragmentación propuesta para la 4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bc	73
Esquema 32.	Explicación de la selectividad en el mecanismo concertado por el cicloadducto <i>endo</i>	8
Esquema 33.	Disposición y conformación espacial del intermediario catiónico en el mecanismo no concertado	82
Esquema 34.	RMC basada en la captura del intermediario catiónico análogo a III	83
Esquema 35.	Primer reporte de la influencia del ambiente micelar en la selectividad en una reacción DA	86

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Catalizadores utilizados en la reacción imino DA	29
Tabla 2. Técnicas utilizadas en síntesis combinatoria en fase líquida	34
Tabla 3. Características de los HPA como catalizadores para la química verde	39
Tabla 4. Resultados de los sistemas catalíticos evaluados en la síntesis de la 4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina <u>3bc</u>	57
Tabla 5. Constantes de disociación del PMA y ácidos minerales en acetona a 25 ° C	61
Tabla 6. Principales características físicas y rendimientos de reacción de las 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-THQs <u>3aa-3ce</u>	68
Tabla 7. Propiedades cromatográficas y espectroscópicas de la nuevas THQs <u>3aa-3ce</u>	70
Tabla 8. Desplazamiento químico (δ_H , ppm), multiplicidad y contantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN- ¹ H de las THQs <u>3aa-3ce</u>	76
Tabla 9. Desplazamiento químico (δ_C , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN- ¹³ C de las THQs <u>3aa-3ce</u>	77
Tabla 10. Principales agentes surfactantes utilizados en la generación de micelas y su CMC	85
Tabla 11. Resultados con el uso de agentes surfactantes en la reacción modelo imino DA	86
Tabla 12. Condiciones óptimas de reacción en el uso de soluciones micelares como medios de reacción	86

LISTA DE ANEXOS

		Pág.
Anexo A	Espectro IR de la <i>cis</i> -4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3aa</u> .	97
Anexo B	Espectro de masas de la <i>cis</i> -4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3aa</u> .	97
Anexo C	Espectro de RMN- ¹ H de la <i>cis</i> -4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3aa</u> .	98
Anexo D	Superposición del espectro de RMN ¹³ C/DEPT-135 de la <i>cis</i> -4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3aa</u> .	98
Anexo E	Espectro IR de la <i>cis</i> -6-carbamoil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3ad</u> .	99
Anexo F	Espectro de masas de la <i>cis</i> -6-carbamoil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3ad</u> .	99
Anexo G	Espectro de RMN- ¹ H de la <i>cis</i> -6-carbamoil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3ad</u> .	100
Anexo H	Superposición del espectro de RMN ¹³ C/DEPT-135 de la <i>cis</i> -6-carbamoil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3ad</u> .	100
Anexo I	Espectro COSY ¹ H- ¹ H de la <i>cis</i> -6-carbamoil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3ad</u> .	101
Anexo J	Espectro HSQC ¹ H- ¹³ C de la <i>cis</i> -6-carbamoil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3ad</u> .	101
Anexo K	Espectro HMBC ¹ H- ¹³ C de la <i>cis</i> -6-carbamoil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3ad</u> .	102
Anexo L	Espectro IR de la <i>cis</i> -6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3ae</u> .	102
Anexo M	Cromatograma de la <i>cis</i> -6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3ae</u> .	103
Anexo N	Espectro de la <i>cis</i> -6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3ae</u> .	103
Anexo Ñ	Espectro de RMN- ¹ H de la <i>cis</i> -6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3ae</u> .	104
Anexo O	Superposición del espectro de RMN ¹³ C/DEPT-135 de la <i>cis</i> -6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3ae</u> .	104
Anexo P	Espectro COSY ¹ H- ¹ H de la <i>cis</i> -6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3ae</u> .	105

Anexo Q	Espectro HSQC ^1H - ^{13}C de la <i>cis</i> -6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3ae .	105
Anexo R	Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de la <i>cis</i> -6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3ae .	106
Anexo S	Espectro IR de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bc .	106
Anexo T	Espectro de RMN- ^1H de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bc .	107
Anexo U	Superposición del espectro de RMN ^{13}C /DEPT-135 de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bc .	107
Anexo V	Espectro COSY ^1H - ^1H de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bc .	108
Anexo W	Espectro HSQC ^1H - ^{13}C de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bc .	108
Anexo X	Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bc .	109
Anexo Y	Espectro IR de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bd .	109
Anexo Z	Espectro de masas de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bd .	110
Anexo AA	Espectro de RMN- ^1H de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bd .	110
Anexo AB	Superposición del espectro de RMN ^{13}C /DEPT-135 de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bd .	111
Anexo AC	Espectro COSY ^1H - ^1H de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bd .	111
Anexo AD	Espectro HSQC ^1H - ^{13}C de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bd .	112
Anexo AE	Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de la <i>cis</i> -4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3bd .	112
Anexo AF	Espectro IR de la <i>cis</i> -2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3cb .	113
Anexo AG	Espectro de masas de la <i>cis</i> -2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3cb .	113
Anexo AH	Espectro de RMN- ^1H de la <i>cis</i> -2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3cb .	114
Anexo AI	Superposición del espectro de RMN ^{13}C /DEPT-135 de la <i>cis</i> -2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 3cb .	114

Anexo AJ	Espectro COSY ^1H - ^1H de la <i>cis</i> -2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3cb</u> .	115
Anexo AK	Espectro HSQC ^1H - ^{13}C de la <i>cis</i> -2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3cb</u> .	115
Anexo AL	Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de la <i>cis</i> -2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3cb</u> .	116
Anexo AM	Espectro IR de la <i>cis</i> -6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3cc</u> .	116
Anexo AN	Espectro de masas de la <i>cis</i> -6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3cc</u> .	117
Anexo AÑ	Espectro de RMN- ^1H de la <i>cis</i> -6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3cc</u> .	117
Anexo AO	Superposición del espectro de RMN ^{13}C /DEPT-135 de la <i>cis</i> -6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3cc</u> .	118
Anexo AP	Espectro COSY ^1H - ^1H de la <i>cis</i> -6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3cc</u> .	118
Anexo AQ	Espectro HSQC ^1H - ^{13}C de la <i>cis</i> -6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3cc</u> .	119
Anexo AR	Espectro HSQC ^1H - ^{13}C de la <i>cis</i> -6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1- <i>il</i>)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3cc</u> .	119

RESUMEN

TÍTULO: GENERACIÓN DE UNA QUIMIOTECA DE NUEVAS 4-AMIDIL-2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS POTENCIALMENTE BIOACTIVAS USANDO EL CONCEPTO DE SÍNTESIS COMBINATORIA EN FASE LIQUIDA*

Autor: Carlos Andrés Martínez Bonilla

Palabras clave: 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, heteropoliácidos, síntesis combinatoria, agente surfactante, micela, catálisis micelar.

Se resalta el papel conjunto de la síntesis orgánica moderna y la química biomolecular, el cual consiste en identificar y concebir metodologías eficientes para la generación de moléculas con una actividad biológica determinada, logrando que estas interactúen específicamente con blancos terapéuticos otorgando así la capacidad de controlar o eliminar las enfermedades producidas por agentes patógenos. Basados en esta premisa, numerosas investigaciones han generado un gran número de compuestos farmacológicamente relevantes que contiene en su estructura el andamiaje tetrahidroquinolínico.

Debido a la gran importancia del núcleo tetrahidroquinolínico como unidad estructural básica en la búsqueda de candidatos a fármacos y la química medicinal, el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas continúa siendo un área activa. De esta manera, destacando las propiedades biológicas de los productos naturales y sus análogos estructurales que pretenden conservar la actividad biológica que los caracteriza. En el presente documento se describe el diseño y desarrollo de un protocolo eficiente para la obtención de nuevas 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas con la función amida en la posición C-4, implementando la reacción imino Diels-Alder en un proceso tipo dominó que utiliza herramientas de la química sintética moderna como lo son las reacciones multicomponentes, concepto de la química combinatoria y el uso de catalizadores y medios de reacción acordes con la química verde (catálisis micelar).

* Universidad Industrial de Santander, Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Director: Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *DSc*. Co-Director: Diego R. Merchan. Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular.

ABSTRACT

TITLE: GENERATION OF A NEW COMPOUNDS LIBRARY OF POTENTIALLY BIO-ACTIVE 4-AMIDYL-2-METHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINES USING THE CONCEPT OF COMBINATORIAL SYNTHESIS IN LIQUID PHASE[†]

Aurthor: Carlos Andrés Martínez Bonilla

Keywords: 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, heteropolyacids, combinatorial synthesis, surfactant agent, micelle, micelar catalyst.

The tetrahydroquinoline moiety is present in various natural products, which exhibit a broad range of biological activities, is used in the production of new materials and is important precursor for more complex molecules with bio-utilities. Due to these reasons, the interest in small THQ molecules is remained mainly for understanding biological processes to fight against diseases. Therefore, the importance of new pathways generation for rapid and efficient construction of the molecule libraries based on bioactive natural products has promoted our research toward new synthetic methods to construct the privileged 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline core.

The Povarov reaction is an attractive tool to apply the DOS methodology in the cycloadducts synthesis. Additionally, it can be employed in its multicomponent version, combinatorial synthesis and domino process. Recent literature reported the use of 2,3-dihydrofurans, 3,4-dihydro-2*H*-pyrans and cyclic enamides like aldehyde surrogates in the Povarov reaction. This tool allowed us to construct rapidly the 2-methyl-THQ core through of a *ABB'* type reaction, involving domino coupling process of arylamines and activated enamides. On the other hand, we introduced highly functionalized substituents in the 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline core, important aspect for the derivatization toward the natural products synthesis. Here we report an interesting new face of the imino Diels-Alder (Povarov) reaction, between anilines and two equivalents of *N*-vinylamide (*ABB'* type reaction). The reaction was catalyzed by phosphomolibdic acid (PMA)/micelar catalyst and the diastereoselective 6-substituted-2-methyl-4-amidyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines in 50–92 % were elucidate by ¹H and ¹³C NMR, showing large vicinal coupling constants $J_{2,3}$ and $J_{3,4} = 10.1-12.2$ Hz of 2-H, 3-H and 4-H protons.

[†] Industrial University of Santander, Faculty of Science, Chemistry Department, Director: Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *DSc*. Co-Director: Diego R. Merchan. Laboratory of Organic Chemistry and Biomolecular.

INTRODUCCIÓN

La curiosidad infinita de los hombres a través de los años, ha permitido descubrir las bondades de la naturaleza. Ésta en su esplendor y sin mayor esfuerzo engendra perfectamente un sinnúmero de especies, colores y formas que hacen de la tierra un lugar fascinante.

La ciencia, la principal herramienta del conocimiento tiene como fin la comprensión y organización del saber científico, adquirido a partir de la observación de diversos fenómenos e interacciones que ocurren en el mundo natural. A partir del entendimiento de estas interacciones, surge la posibilidad de utilizar el poder curativo que la naturaleza brinda para garantizar el bien de la humanidad. De las ciencias básicas, la química es la encargada de describir de manera detallada (a escala molecular) las transformaciones que se dan en los diferentes procesos naturales identificando las características estructurales del conjunto de moléculas que interactúan de forma específica, dando como resultado un amplio grupo de estructuras complejas con particularidades notorias.

Los productos naturales (compuestos fenólicos, alcaloides, terpenos, policétidos, entre otros) han servido como fuente de inspiración de una gran parte de la farmacopeia actual. Aunque el estimado cambia de acuerdo con la definición de lo que es considerado un fármaco derivado de un producto natural, es seguro afirmar que entre el 25 y 50 % de los medicamentos que se comercializan actualmente deben sus orígenes a los productos naturales. Muchos los fármacos de uso clínico derivados de productos naturales preceden de especies microbianas (particularmente en el área anti-infectiva), pero son las plantas quienes han hecho la contribución más significativa en el descubrimiento y diseño de medicamentos. Sin este desinteresado aporte, la humanidad sería inmensamente más pobre y la expectativa de vida promedio cada vez menor.

Los productos naturales provenientes de las plantas son biosintetizados *vía* procesos metabólicos, como muestra de la extraordinaria diversidad molecular generada por las diversas especies vegetales. De estos metabolitos secundarios, los alcaloides comprenden una de las clases más extensa de productos naturales, que están bio-preparándose prácticamente por cada ser vivo a cualquier nivel evolutivo. Generalmente el principio activo en los extractos de las plantas corresponde a una mezcla de alcaloides que poseen la particularidad de producir efectos fisiológicos en los seres vivos (actúan sobre la transducción de señales neuronales, receptores, canales de transporte iónico y enzimas específicas). Por tanto, pueden exhibir más de una función biológica, característica adquirida durante la evolución, donde la construcción de alcaloides fue modulada (debido al costo energético), para que normalmente contengan más de un grupo funcional activo. Este detalle permite la acción recíproca ante varios blancos moleculares y normalmente más de un grupo de enemigos celulares.

El interés científico en los productos naturales se encamina desde la elucidación de moléculas aisladas hasta sus mecanismos de acción en sistemas vivos. En la historia, compañías farmacéuticas han usado y continuarán usando los alcaloides como herramientas biomédicas y moléculas líderes en el desarrollo de nuevos candidatos a estudios clínicos y fármacos.

De esta manera se enmarca la relación entre la química orgánica sintética y los productos de origen natural, trazando como objetivo puntual el diseño de rutas sintéticas y metodologías eficientes para la construcción y optimización de sistemas moleculares, los cuales pretenden alcanzar una alta analogía estructural con las moléculas descubiertas en la naturaleza, reconocidas por ser efectivas en el tratamiento de diversas enfermedades.

Reconociendo las propiedades biológicas de los productos naturales y sus análogos estructurales, en el presente documento se describe el diseño y desarrollo de un protocolo eficiente para la obtención de nuevas 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas con la función amida en la posición C-4, implementando la reacción imino Diels-Alder en un proceso tipo dominó que utiliza herramientas de la química sintética moderna como las reacciones multicomponente, el concepto de la química combinatoria y el uso de catalizadores y medios de reacción acordes con la química verde.

Los resultados preliminares de esta investigación fueron expuestos en dos congresos de carácter internacional. El primero, en el *43rd IUPAC World Chemistry Congress*, presentando el trabajo titulado **“Phosphomolibdic acid-catalyzed ABB' type reaction: Highly and efficient synthesis of privileged 2-methyl-1,2,3,4 tetrahydroquinolines”** (modalidad de póster) llevado a cabo del 13 de julio al 5 de agosto de 2011 en San Juan de Puerto Rico, Puerto Rico. El segundo evento corresponde al *XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica*, presentando el trabajo titulado **“Síntesis tipo dominó ABB' de 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas vía imino Diels-Alder, empleando la catálisis micelar y la activación mecanoquímica”** (modalidad presentación oral) llevado a cabo del 13 al 16 de noviembre de 2011 en Córdoba, Argentina.

Este trabajo de pregrado fue posible gracias a la ayuda financiera del LQOBio y Colciencias con el proyecto RC 366-2011 (UdeA-UIS).

1. ESTADO DEL ARTE

1.1 Alcaloides quinolínicos y tetrahydroquinolínico en la naturaleza

La naturaleza, un laboratorio con cerca de 3.8 billones de años de experiencia evolutiva, ha producido una increíble librería de estructuras químicas sin precedentes en cantidad, diversidad estructural y función. El proceso de descubrimiento de fármacos históricamente se inicia desde el reconocimiento del poder curativo de los extractos vegetales en la medicina etnobotánica. Las plantas con principios activos tipo alcaloide, han manifestado sus marcadas propiedades farmacológicas, muchos de sus derivados pueden actuar como potentes analgésicos, hipertensores, amebicidas, anticancerígenos, antiprotozoarios, antialérgicos, antimicrobianos, antivirales, entre otros.¹ Un marcado ejemplo es dado por los alcaloides quinolínicos, que han sido extraídos y aislados a partir de diferentes fuentes naturales. Históricamente, las culturas precolombinas utilizaban la corteza de la quina (*Cinchona officinalis*) para combatir las formas de la malaria que afectaban a su población antes del descubrimiento del nuevo continente. Este saber fue transmitido a Europa por los Jesuitas quienes distribuían la corteza pulverizada, promoviéndose así el uso de la medicina natural. A pesar de esto, fue solo hasta el siglo XIX cuando se produjo el aislamiento y elucidación de la estructural quinina **1**, principio activo de la corteza pulverizada.^{2,3} Del mismo modo fue aislada del árbol de origen chino *Camptotheca acuminata* la camptotecina **2**, una indolizino[1,2-*b*]quinolina activa frente a diferentes líneas de células cancerígenas. El núcleo tetrahydroquinolínico (THQ, análogo reducido de la quinolina), es un motivo (rasgos característicos) estructural común en numerosos productos naturales y agentes terapéuticos biológicamente activos (figura 1). Por primera vez en 1987, Niwa y col. detectaron la presencia de 2-metil-THQ en la corteza frontal del cerebro de pacientes con la enfermedad de Parkinson y pacientes normales, presentando niveles similares ambos individuos.⁴

Investigaciones recientes han mostrado que en el medio ambiente marino, especies como los *actinomicetos* (o actinobacterias Gram-positivas), son capaces de generar múltiples sistemas quinolínicos como muestra de la diversidad molecular de sus metabolitos.⁵ En la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos de microorganismos marinos, diversos

¹ Ikan, R. *Selected Topics in the Chemistry of Natural Products*. Singapore: World Scientific; **2008**, 20-23.

² Dewick, P. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. 2ª Ed. New York: John Wiley; **2002**, 30-35.

³ Fattorusso, E.; Tagliatella-Scafati, O. *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*. Weinheim: WILEY-VCH; **2008**, 3-11.

⁴ Niwa, T.; Takeda, N.; Kaneda, N.; Hashizume, Y.; Nagatsu, T. Presence of tetrahydroisoquinoline and 2-methyl-tetrahydroquinoline in parkinsonian and normal human brains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1987**, *144*, 1084-1089.

⁵ Lam, K. S. Discovery of novel metabolites from marine actinomycetes. *Curr. Opi. Microb.*, **2006**, *9*, 245-251.

productos naturales se identificaron del extracto de cultivos del actinomiceto *Janibacter limosus*. El gran potencial antibacterial del extracto frente a diferentes microorganismos patógenos como el *Staphylococcus aureus*, fue atribuido especialmente a la helquinolina **4**.⁶

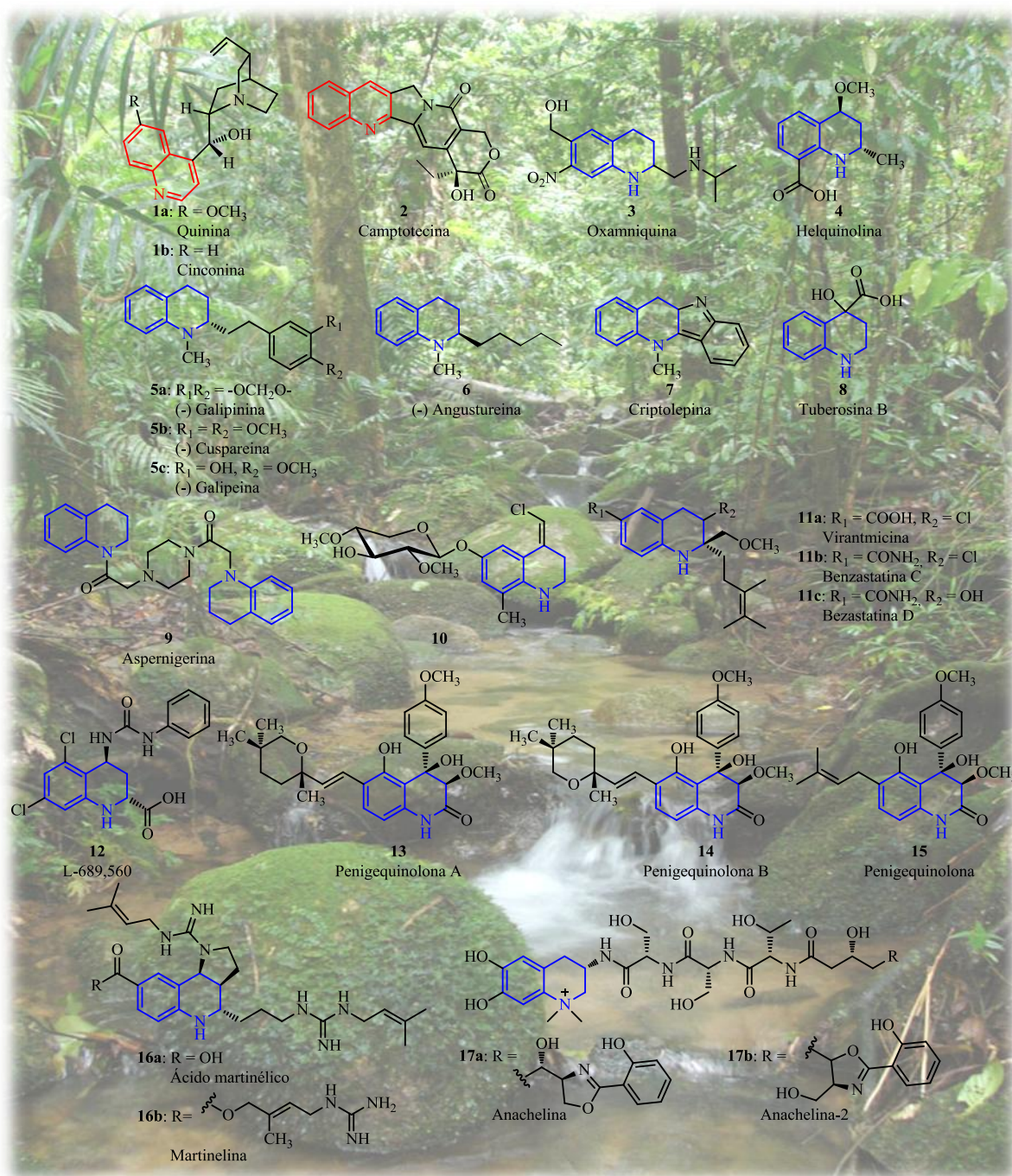


Figura 1. Alcaloides (tetrahydro)quinolínicos presentes en la naturaleza.

⁶ Asolkar, R.; Schröder, D.; Heckmann, R.; Lang, S.; Wagner-Döbler, I.; Laatsch, H. Helquinoline, a new tetrahydroquinoline antibiotic from *Janibacter limosus*. *J. Antibiot.*, **2004**, 57, 17-23.

Compuestos bioactivos aislados de la *Galipea officinalis*, un arbusto nativo de las montañas de Venezuela, han sido ampliamente estudiados debido al potencial antibiótico y actividad citotóxica. Esta bioactividad ha sido atribuida a un grupo de alcaloides que tienen como base el núcleo THQ (**5a-c**, **6**).⁷ La criptolepina **7**, es un alcaloide indoloquinolínico encontrado en la *Cryptolepis sanguinolenta*, un arbusto de montaña del oeste de África. Allí se consume en forma de infusión hecha con las raíces, siendo utilizado como medicina tradicional en el control de la malaria y otras enfermedades endémicas.⁸ Omura y col. aislaron a partir del *Streptomyces sp.* dos alcaloides 1,2,3,4-THQs denominados benzastatinas C and D (**11b** y **11c**, respectivamente), análogos estructurales de la virantmicina **11a**. Estos alcaloides mostraron actividad inhibitoria en procesos que involucran peroxidación lipídica y toxicidad del glutamato.⁹ Un par de alcaloides pirroloquinolínicos, ácido martinélico **16a** y la martinelina **16b**, fueron aislados de las raíces de la planta amazónica *Martinella iquitosensis*.¹⁰

1.2 Análogos tetrahidroquinolínicos sintéticos con actividad biológica

El papel conjunto de la síntesis orgánica y la química biomolecular es identificar y concebir metodologías eficientes para la generación de moléculas con una actividad biológica determinada, logrando que estas interactúen específicamente con blancos terapéuticos otorgando así la capacidad de controlar o eliminar las enfermedades producidas por agentes patógenos. Basados en esta premisa, numerosas investigaciones han generado un gran número de compuestos farmacológicamente relevantes que contienen en su estructura el andamiaje tetrahidroquinolínico. La figura 2 ilustra algunos de los agentes de origen sintético más relevantes y sus respectivas actividades biológicas o dianas moleculares. Reportes previos de nuestro grupo de investigación demostraron que una extensa serie de 4-metil-2-hetero(aril)-THQs **18** sintetizadas a partir de la ciclación de homoalilaminas, exhibieron una moderada/muy buena actividad antifúngica contra los hongos filamentosos *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y los dermatofitos *M. gypseum*, *T. rubrum* y *T.*

⁷ Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasté, I.; Moulis, C. Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochemistry*, **1999**, *51*, 1167-1169.

⁸ Wright, W.; Addae-Kyereme, J.; Breen, A. G.; Brown, J.; Cox, F.; Croft, L.; Gökçek, Y.; Kendrick, H.; Phillips, M.; Pollet, L. Synthesis and evaluation of cryptolepine analogues for their potential as new antimalarial agents. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3187-3190.

⁹ Omura, S.; Nakagawa, A.; Hashimoto, H.; Oiwa, R.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Shibukawa, N.; Kojima, Y. Benzastatins A, B, C, and D: new free radical scavengers from *Streptomyces nitrosporeus* 30643. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activities". *J. Antibiot.*, **1980**, *33*, 1395.

¹⁰ Witherup, M.; Ransom, W.; Graham, C.; Bernard, M.; Salvatore, J.; Lumma, C.; Anderson, S.; Pitzenberger, S. M.; Varga, S. L. Martinelline and Martinellic acid, novel G-protein linked receptor antagonists from the tropical plant *Martinella iquitosensis* (Bignoniaceae). *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 6682-6685.

mentagrophytes.¹¹ El análisis de la actividad anti-VIH de las 2-fenil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**19**, al igual que **27**) demostró su marcado potencial como inhibidor de proceso de transcripción (primer paso de transferencia de la información contenida en el ADN hacia la secuencia de proteínas), actuando sobre los factores celulares NF-κB (factor nuclear-κB) y la proteína-1 específica (Sp1).^{12,13}

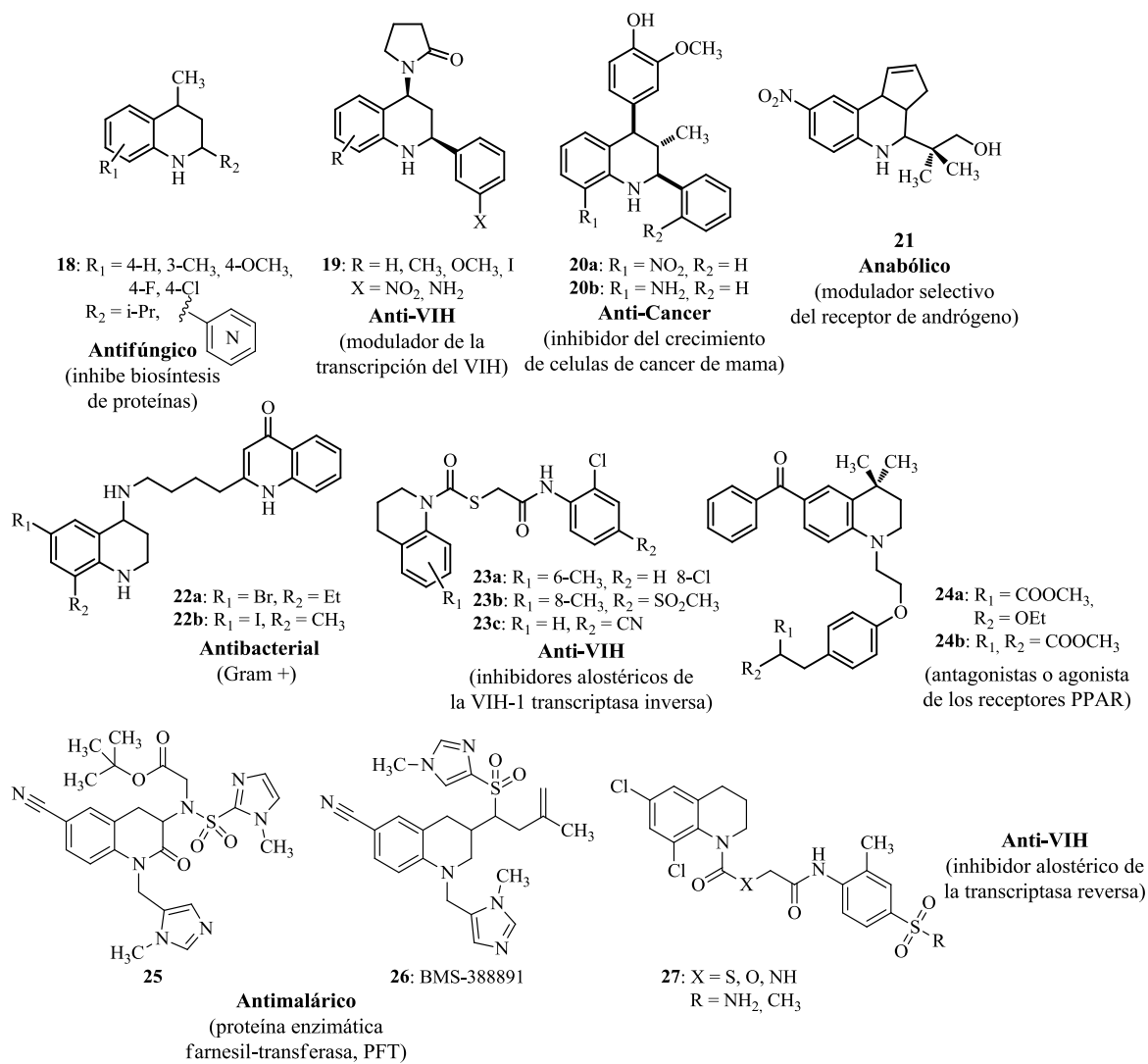


Figura 2. Análogos THQs con marcada actividad biológica.

¹¹ Vargas Méndez, L. Y.; Zacchino, S.; Kouznetsov, V. V. Synthesis of new 4-methyl-2-(4-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolines as potent antifungal compounds. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21*, 105-111.

¹² Bedoya, M.; Abad, M.; Calonge, E.; Astudillo, L.; Gutierrez, M.; Kouznetsov, V. V.; Alcami, J.; Bermejo, P. Quinoline-based compounds as modulators of HIV transcription through NF-κB and Sp1 inhibition. *Antiviral Research*, **2010**, *87*; 338-34.

¹³ Su, D. S.; Lim, J. J.; Tinney, E.; Wan, B. L.; Young, M. B.; Anderson, K. D.; Rudd, D.; Munshi, V.; Bahnck, C.; Felock, P. J.; Lu, M.; Lai, M. T.; Touch, S.; Moyer, G.; DiStefano, D. J.; Flynn, J. A.; Liang, Y.; Sanchez, R.; Prasad, S.; Yan, Y.; Perlow-Poehnelt, R.; Torrent, M.; Miller, M.; Vacca, J. P.; Williams, T. M.; Anthony, N. Substituted tetrahydroquinolines as potent allosteric inhibitors of reverse transcriptase and its key mutants. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 5119-5123.

La combinación de *trans*-2,4-diaril-3-metil-1,2,3,4-THQs (**20a** y **20b**) con medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer como el Taxol y la Gencitabina, potencializa el poder de inhibición del crecimiento celular en las líneas cancerígenas MCF-7 y SKBR3, asociadas al cáncer de mama.¹⁴

La THQ **21** demostró actividad como moduladora selectiva de los receptores de andrógenos (SARM), que le confiere una marcada actividad como agente anabólico selectivo y oralmente bioactivo. Su acción está relacionada con los niveles de testosterona sérica en la fuerza muscular y el rendimiento físico.¹⁵ Las infecciones causadas por bacterias Gram-positivas hacen parte de un problema de carácter mundial, en esta área las THQs **22a-b** han demostrado ser activas frente a la sintetasa tRNA, una importante diana antibacteriana en la lucha contra la resistencia a la quimioterapia antibiótica convencional.¹⁶

Como un barrido preliminar en el diseño racional de modelos biomédicos de interés, se emplean algunas herramientas como la relación estructura actividad, SAR. Este tipo de análisis se convierte en un eslabón vital, quizás el de mayor importancia al momento de diseñar un fármaco debido a la necesidad de presentar un perfil fármaco-cinético, de toxicidad y bio-absorción, necesarios para ser empleados en tratamientos terapéuticos. A mediados de 2008 se llevó a cabo el estudio de la actividad antiviral de algunas THQs sustituidas **23a-c**, como inhibidores alostéricos de la VIH-1 (transcriptasa inversa). Esta enzima juega un rol fundamental en la terapia de actividad altamente antirretroviral, terapia utilizada en el tratamiento contra el virus VIH-1, el cual es capaz de ensamblarse a la superficie de los linfocitos T, logrando inhibir su correcto funcionamiento.¹⁷ Otros estudios avanzados, relacionados con la diabetes tipo-2 (DT2), han demostrado que sistemas que contienen el núcleo THQ **24** como unidad farmacofórica pueden actuar como antagonistas o agonistas de los receptores activados de proliferación de peroxisomas (PPAR). La DT2 es una compleja alteración metabólica caracterizada por la resistencia a la insulina en el hígado y en tejidos periféricos, acompañado por un defecto genético en las células pancreáticas tipo β .¹⁸

Bulbule y col. han señalado que las 2-oxo-tetrahydroquinolinas (**25**, **26**) inhiben el crecimiento del parásito *Plasmodium falciparum*, un blanco biológico que es perseguido

¹⁴ Muñoz, A.; Sojo, F.; Merchan, D. R.; Kouznetsov, V. V.; Arvelo, F. Cytotoxic effects of new *trans*-2,4-diaryl-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and their interaction with antitumoral drugs gemcitabine and paclitaxel on cellular lines of human breast cancer. *Chem. Bio. Interact.*, **2011**, *189*, 215-221.

¹⁵ Thevis, M.; Kohler, M.; Schänzer, W. New drugs and methods of doping and manipulation. *Drug Discovery Today*, **2008**, *13*, 59-66.

¹⁶ Jarvest, R. L.; Berge, J. M.; Berry, V.; Boyd, H. F.; Brown, M. J.; Elder, J. S.; Forrest, A. K.; Fosberry, A. P.; Gentry, D. R.; Hibbs, M. J.; Jaworski, D. D.; Hanlon, P. J.; Pope, A. J.; Rittenhouse, S.; Sheppard, R. J.; Slater-Radosti, C.; Worby, A. Nanomolar inhibitors of *Staphylococcus aureus* methionyl tRNA synthetase with potent antibacterial activity against Gram-positive pathogens. *J. Med. Chem.*, **2002**, *4*, 1959-1962.

¹⁷ Su, D.; Lim, J. Substituted tetrahydroquinolines as potent allosteric inhibitors of reverse transcriptase and its key mutant. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 5119-5123.

¹⁸ Parmenon, C.; Guillard, J.; Caignard, D.; Audinot-Bouchez, V. 4,4-Dimethyl-1,2,3,4 tetrahydroquinoline-based PPAR α/γ agonists. Part I: Synthesis and pharmacological evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *18*, 1617-1622.

por numerosos grupos de investigación debido a la urgente demanda de nuevas moléculas con perfiles mejorados de actividad/toxicidad, que evadan los mecanismos de defensa de parásitos resistentes. La actividad antimalárica de la THQ **25** podría estar asociada a la interacción con una diana potencial, la proteína enzimática farnesil-transferasa (PFT), de acuerdo con la similitud del heterociclo y la topología del sitio activo.¹⁹ Esta enzima está presente en la mayoría de las membranas celulares eucariotas y juega un papel vital en el anclaje de subconjuntos proteicos a la membrana intracelular, siendo una diana terapéutica viable para los protozoarios patógenos. Dentro de los inhibidores de la PTF sobresale la THQ “BMS-388891” **26**, la cual presenta dentro de su grupo la mayor inhibición en la proliferación del parásito ($DE_{50} = 25$ nM).²⁰ Estudios recientes demostraron que el *P. falciparum* es capaz de generar resistencia a los inhibidores de la PFT; esta resistencia está asociada a la mutación de una subunidad β en la cual hay un intercambio en la posición de dos aminoácidos. Esta modificación elimina el sitio de unión de la THQ en la enzima.²¹

Una mención especial merecen aquellos compuestos de origen sintético que son análogos estructurales de los productos generados en la presente investigación. Algunos compuestos con marcada actividad biológica que presentan grupos alquílicos en C-2 como metilo y etilo, al igual que el motivo estructural tipo amidil en C-4 han sido reportados (figura 3).^{22,23,24} En este conjunto la diferenciada actividad biológica en contraste con la similitud estructural, es una muestra del amplio espectro de las 2-alquil-4-amidil-THQ. De acuerdo con las características estructurales del Torcetrapib **33**, fue diseñada una librería de compuestos que mostraron una marcada actividad biológica frente a procesos asociados a deficiencias cardiovasculares (posteriormente, **33** fue descartado por su elevada toxicidad) teniendo como diana molecular el receptor CETP, encargado de transferir ésteres del colesterol entre diferentes tipos de plasma.²⁵

¹⁹ Bulbule, V.; Rivas, K. 2-Oxotetrahydroquinoline-based antimalarials with high potency and metabolic stability. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 384-387.

²⁰ Eastman, R. T.; Buckner, F. S.; Yokoyama, K.; Gelb, M. H.; Van Voorhis, W. C. Fighting parasitic disease by blocking protein farnesylation. *J. Lipid Res.*, **2006**, *30*, 2-5.

²¹ Eastman, R. T.; White, J.; Hucke, O.; Bauer, K.; Yokoyama, K.; Nallan, L.; Chakrabarti, D.; Verlinde, M. H.; Rathod, P. K.; Van Voorhis, W. C. Resistance to a Protein Farnesyltransferase Inhibitor in *Plasmodium falciparum*. *J. Biol. Chem.*, **2005**, *280*, 13554-13559.

²² Pagliero, R.; Lusvardi, S.; Pierini, A. Synthesis, stereoelectronic characterization and antiparasitic activity of new 1-benzenesulfonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 142-150.

²³ Hiessböck, R.; Wolf, C.; Richter, E.; Hitzler, M.; Chiba, P.; Kratzel, M.; Ecker, G. Synthesis and in vitro multidrug resistance modulating activity of a series of dihydrobenzopyrans and tetrahydroquinolines. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 1921-1926.

²⁴ Di Fabio, R.; Tranquillini, E.; Bertani, B.; Alvaro, G.; Micheli, F.; Sabbatini, F.; Pizzi, M. D.; Pentassuglia, G.; Pasquarello, A.; Messeri, T.; Donati, D.; Ratti, E.; Arban, R.; Forno, G. D.; Reggiani, A.; Barnaby, R. Enantiomerically pure tetrahydroquinoline derivatives as in vivo potent antagonists of the glycine binding site associated to the NMDA receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 3863-3866.

²⁵ Cunningham, D.; Lin, W.; Hoth, L. R.; Danley, D. E.; Ruggeri, R. B.; Geoghegan, K. F.; Chrunyk, B. A.; Boyd, J. G. Biophysical and biochemical approach to locating an inhibitor binding site on cholesterol transfer protein. *Bioconjugate Chem.*, **2008**, *19*, 1604-1613.

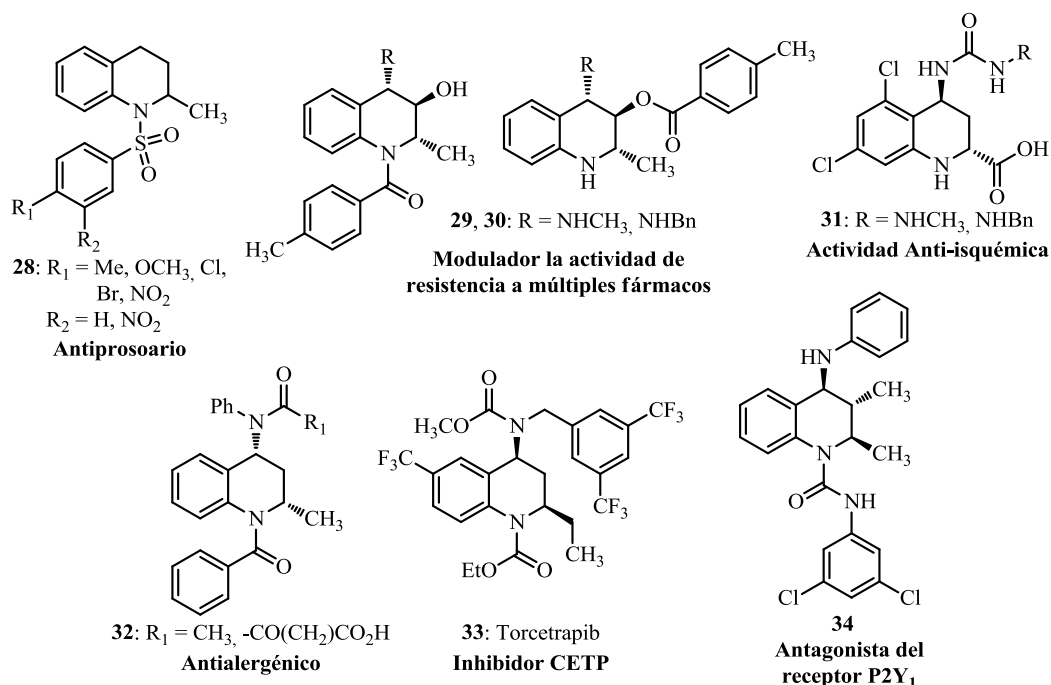


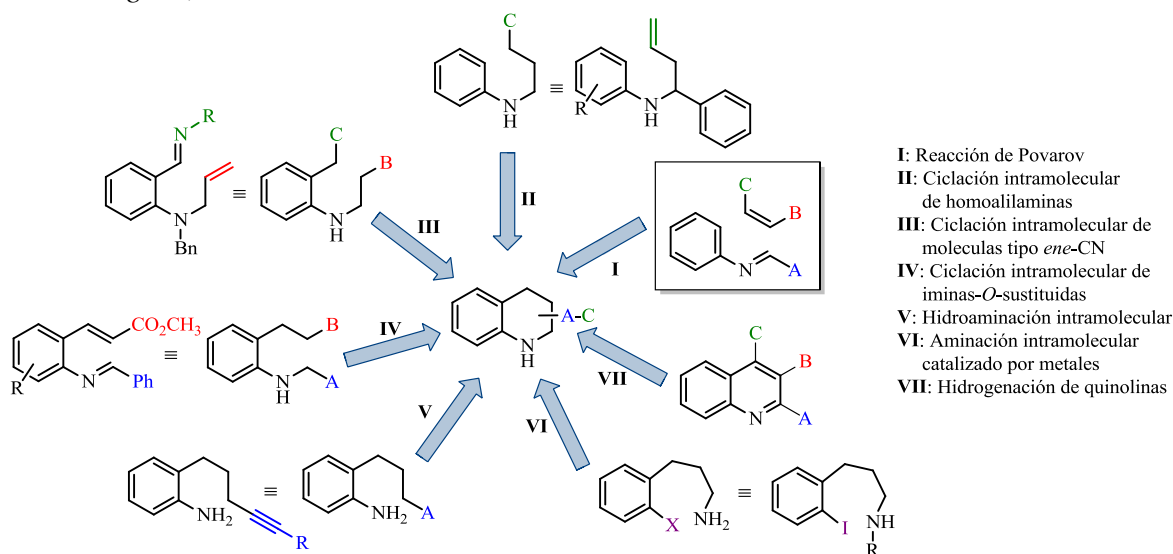
Figura 3. 2-Alquil y 4-amidil-THQs con marcada actividad biológica.

Cabe resaltar el diseño e identificación del antagonista del receptor P2Y₁ **34**, desarrollado por el Centro de excelencia en rutas metabólicas para el descubrimiento de medicamentos (*Metabolic Pathways Centre for Excellence in Drug Discovery*) de la reconocida multinacional farmacéutica *GlaxoSmithKline*. El receptor P2Y₁ juega un rol integral en la regulación plaquetaria de procesos asociados a la hemostasia y la trombosis.²⁶

²⁶ Morales-Ramos, A.; Mecom, J.; Kiesow, T.; Graybill, T.; Brown, G.; Londregan, A.; Morrow, D.; Zhao, S.; Marino Jr, J. Tetrahydro-4-quinolinamines identified as novel P2Y₁ receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 6222-6226.

1.3 Aspectos sintéticos: construcción del núcleo tetrahydroquinolínico

Debido a la gran importancia del núcleo tetrahydroquinolínico en la búsqueda de candidatos a fármacos y la química medicinal, el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas continúa siendo un área activa. Esto es evidenciado por la aparición de cerca de 400 artículos en el ámbito durante los últimos cinco años.²⁷ El anillo 1,2,3,4-tetrahydroquinolínico puede ser construido a través de diversas estrategias sintéticas que implican la generación de uno o dos enlaces de modo simultáneo o alternado, donde al menos uno de los precursores posee un anillo bencénico (esquema 1). En la literatura científica es posible encontrar dos excelentes revisiones realizadas por los Profesores V. Kouznetsov²⁸ y C. Menéndez²⁹ que recopilan todas las estrategias sintéticas de los últimos 30 años en la síntesis de quinolinas y compuestos relacionados. Del conjunto de tácticas, la reacción de Povarov es sin duda la herramienta más poderosa en la generación de sistemas *N*-heterociclos con un excelente control *regio*-, *diastereo*-selectivo.



Esquema 1. Estrategias sintéticas para la obtención del anillo 1,2,3,4-tetrahydroquinolínico.

Esta reacción se basa en el descubrimiento realizado por Otto Diels y Kurt Alder (premio Nobel de química en 1950) y constituye una de las herramientas sintéticas más usadas en química orgánica moderna, aplicada en todos los campos de investigación.³⁰ La reacción de Diels-Alder (DA) es clasificada como una cicloadición [4+2] (esquema 2a), números que

²⁷ Glushkov, V. A.; Tolstikov, A. G. Synthesis of substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinones by the Povarov reaction. New potentials of the classical reaction. *Russ. Chem. Rev.*, **2008**, *77*, 137-159.

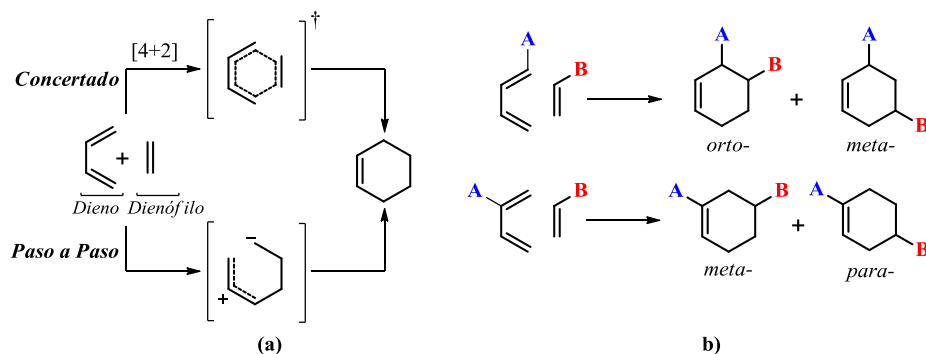
²⁸ Kouznetsov, V. V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of *N*-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2721-2750.

²⁹ Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, C. Advances in the chemistry of tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 7157-7259.

³⁰ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. The Diels-Alder reaction in total synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1668-1698.

identifican los orbitales moleculares del dieno conjugado y el dienófilo que interaccionan de modo directo formando dos nuevos enlaces σ a expensas de dos enlaces π . Estos orbitales son denominados los orbitales moleculares de frontera (OMF), y constituyen un valioso aporte realizado por Woodward y Hoffmann a la comprensión de los mecanismos en las reacciones concertadas.³¹ La manera como los OMF HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) y LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) tanto del dieno como del dienófilo interaccionan, depende de la diferencia energética que exista entre ellos. En el caso que no existan sustituyentes sobre el dieno o dienófilo, la menor diferencia se da entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo. La presencia de grupos electro aceptores de electrones (GAe^-) en el dienófilo aumenta el electro-deficiencia de su LUMO, acelerando la reacción al disminuir la barrera energética entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo. Ésta es considerada una reacción DA de *demanda normal*. De modo contrario, la presencia de grupos donadores de electrones (GDe^-) en el dienófilo, aumenta la energía su HOMO haciendo menor la barrera energética entre el HOMO del dienófilo y el LUMO del dieno; en este caso la reacción de DA es denomina de *demanda inversa*.

La alta regioselectividad de la reacción de DA es uno de los aspectos más valiosos para la síntesis orgánica. A pesar de que la reacción entre un dieno y un dienófilo asimétricamente sustituidos puede generar potencialmente dos regio-isómeros, uno de los dos es formado exclusiva o predominantemente en la mayoría de los casos (esquema 2b). La proporción de los dos regio-aductos depende de la naturaleza de los reactantes, las condiciones de reacción y el efecto orientador de los sustituyentes.



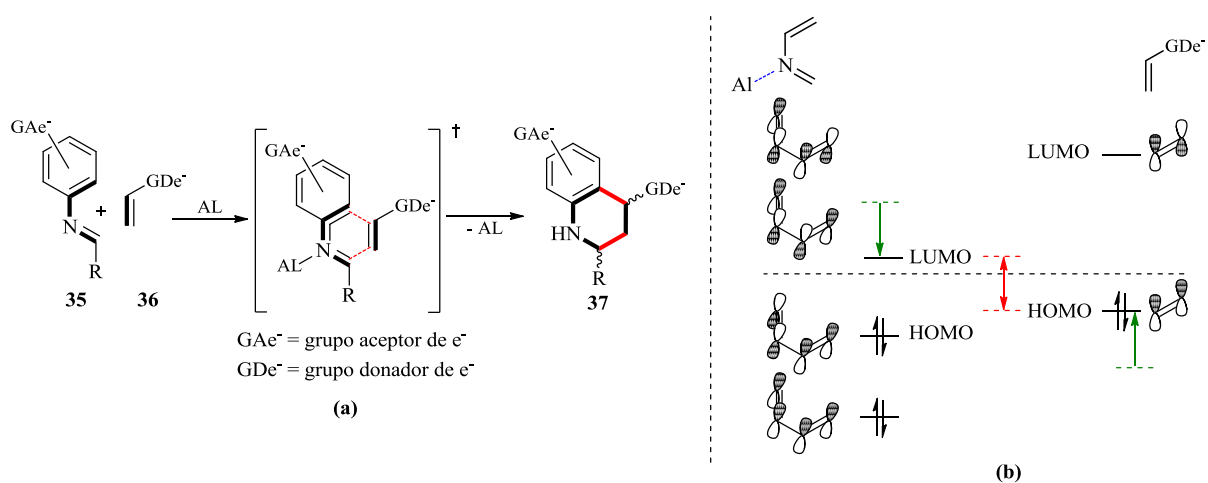
Esquema 2. (a) Reacción de DA; (b) Regio-selectividad de la reacción de DA.

En la reacción entre dienos y dienófilos sustituidos se favorece la formación de *orto*-aductos cuando sustituyentes en el dieno se encuentran enlazados al carbono terminal, mientras que la presencia de sustituyentes en los carbonos internos favorece la generación de *para*-aductos. La deducción de la regio-selectividad en dienos disustituidos o trisustituidos es un sinergismo o antagonismo de acuerdo al patrón de sustitución; analogías similares son válidas para el dienófilo. Debido a la diversa naturaleza química que pueden

³¹ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The conservation of orbital symmetry. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, 8, 781-932.

tener los sustituyentes tanto en dienos como en dienófilos, se hizo necesaria una generalización del efecto regio-químico en términos de los OMF, en donde la orientación preferencial será dada por el coeficiente orbital de los carbonos, aquellos que tengan mayor valor iniciarán el enlazamiento.³²

De este modo, la reacción de Povarov consiste en una cicloadición de DA de demanda inversa en la cual *N*-arilimininas **35** reaccionan con alquenos sustituidos con GDe^- **36** generando la THQ **37** de manera regio-selectiva (*meta*-orientación respecto al sustituyente R, esquema 3a). Esta reacción es favorecida por el uso de ácidos de Lewis (AL) como catalizadores, ya que éstos tienen la capacidad de formar un complejo reversible con el aza-dieno aumentando el electro-deficiencia del LUMO y, por ende, la disminución en la energía de energía de activación de la cicloadición (esquema 3b).



Esquema 3. (a) Reacción de Povarov (imino DA); (b) Efecto del AL sobre los OMF en la reacción de Povarov.

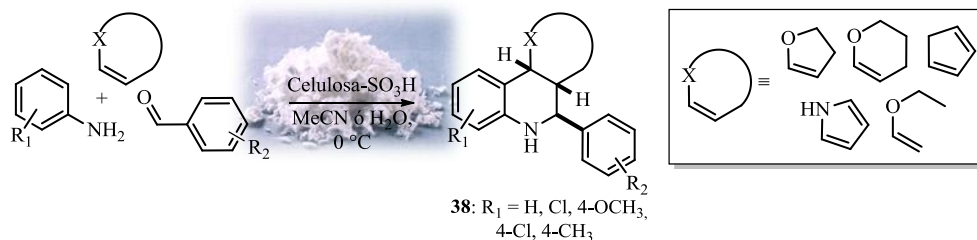
Con el inicio de los estudios de la reacción de Povarov (imino DA), se dio inicio también a la posibilidad de desarrollar un sinnúmero de metodologías, las cuales permitieron generar librerías de compuestos con una gran diversidad estructural. Del mismo modo, la necesidad de aumentar la velocidad en búsqueda de la eficiencia, desarrolló un sin número de catalizadores que van desde los ácidos de Lewis y Brønsted como sales de lantánidos, heteropoliácidos (HPA), tamices moleculares activados, soportes sólidos ácidos (SSA), silicatos como la montmorillonita KSF, hasta líquidos iónicos (tabla 1). Se destacan de la tabla 1, el $BF_3 \cdot OEt_2$ (dieterato trifloruro de boro), primer AL utilizado por Povarov en 1963;³³ el CAN, $[(NO^+)BF_4^-]$ y el TPT que posiblemente promueven la formación de THQs a través de la formación de radicales.^{34,35}

³² Houk, K. N. Generalized frontier orbitals of alkenes and dienes. Regioselectivity in Diels-Alder reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4092-4094.

³³ Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.* **1963**, 2039-2041.

³⁴ Zhou, Y.; Jia, X.; Li, R.; Liu, Z.; Wu, L. Nitrosonium (NO^+) initiated and cation radical-mediated imino Diels-Alder reaction. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8937-8939.

Los biopolímeros naturales son candidatos modelo en la catálisis mediada por soportes sólidos, ya que son materiales biodegradables extraídos de materias primas renovables. En este sentido, la celulosa y el almidón, los carbohidratos más abundantes naturaleza, sobresalen en el desarrollo de soportes catalíticos, teniendo como principal ejemplo el uso de celulosa ácida (Celulosa-SO₃H) en la generación de las piranotetrahydroquinolinas **38** (esquema 4). Esta metodología representa un modelo a imitar, siguiendo claramente los principios de la química verde.³⁶



Esquema 4. Generación de THQs usando como catalizador Celulosa-SO₃H.

Tabla 1. Catalizadores utilizados en la reacción imino DA.

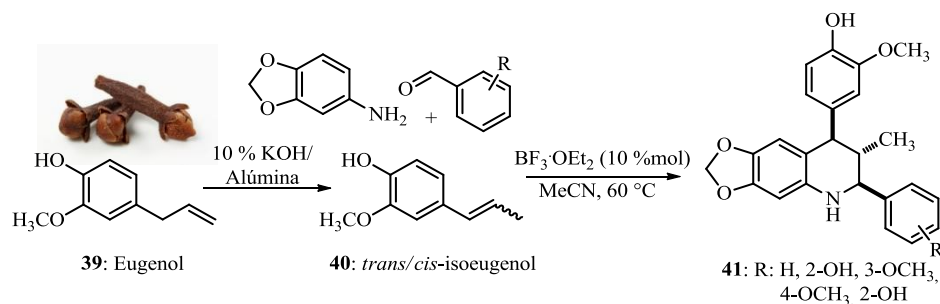
Ácidos de Lewis/Sales inorgánicas	Ácidos de Brönsted/SSA/líquidos iónicos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ BF₃·OEt₂ ▪ Ln(OTf)₃ con Ln = La, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Dy, Ho, Er, Tm, Yb y Lu ▪ CAN, I₂, SmI, Sc(OTf)₃ ▪ ZnCl₂, ZnCl₂/SiO₂, BiCl₃, TiCl₃, TiCl₃-PPh₃, GdCl₃, SbCl₃, FeCl₃ ▪ TiO₂/hν ▪ Et₂AlCl, MeAlCl₂ ▪ Et₃N-AlCl₃, ArN⁺·SbCl₆⁻, NO⁺BF₄⁻ ▪ KHSO₄, PPh₃-HClO₄, Sb₂(SO₄)₃ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CF₃COOH, (CF₃)₂CHOH, CF₃CH₂OH, CF₃SO₃H ▪ HCl, TsOH, PPA (ácido polifosfórico), NH₂SO₃H ▪ Montmorillonita KSF ▪ AFT (ácido fosfotungsténico) ▪ Celulosa-SO₃H, Resina AG50W-X2 ▪ Co₂(CO)₈ ▪ TPT (2,4,6-trifenilpiril tetrafluoroborato) ▪ Líquido iónico [BuMeN][NTf₂] ▪ Ácido fosfórico quirral ▪ EDDA (diacetato de etilendiamina)

El uso de materias renovables de origen natural como precursores en la síntesis orgánica, abre la puerta a la implementación de metodologías verdes. Nuestro grupo de investigación ha reportado novedosos resultados en el tema. El uso del eugenol **39**, componente principal del aceite esencial de los frutos florales secos del clavo (*Eugenia caryophyllus*), permitió la

³⁵ Zhang, W.; Guo, Y.; Liu, Z.; Jin, X.; Yang, L.; Liu, Z. Photochemically catalyzed Diels–Alder reaction of arylimines with *N*-vinylpyrrolidinone and *N*-vinylcarbazole by 2,4,6-triphenylpyrylium salt: synthesis of 4-heterocycle-substituted tetrahydroquinoline derivatives. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1325-1333.

³⁶ Kumar, A.; Srivastava, S.; Gupta, G.; Chaturvedi, V.; Sinha, S.; Srivastava, R. Natural product inspired diversity oriented synthesis of tetrahydroquinoline scaffolds as antitubercular agent. *Comb. Sci.*, **2011**, *13*, 65-71.

obtención del *trans/cis*-isoeugenol **40**, fenilpropanoide utilizado como dienófilo en la preparación de la THQ **41**.³⁷



Esquema 5. Síntesis de THQs utilizando precursores de origen natural.

Por otro lado, la reacción imino DA en su versión intramolecular representa una herramienta valiosa para la preparación de heterociclos complejos, análogos a los encontrados en la naturaleza. Como ejemplo seleccionado, se reportó la síntesis de la rubrolona **42**, un tropoalcaloide aislado de la actinobacteria *Streptomyces enchinoruber* (esquema 6a).³⁸ Durga y col. reportaron la síntesis de la THQ **43** con muy buenos rendimientos (76-92 %) *vía* reacción imino DA intramolecular a partir del 2-indolocarbaldehído *N*-alquenil sustituido (fragmento prenilo) y anilinas *p*-sustituidas (esquema 6b).³⁹

Dada la naturaleza de la cicloadición, recientemente se han llevado a cabo estudios hacia la obtención de un solo enantiómero en la síntesis asimétrica de THQ. El uso del ácido fosfórico quirál **44** permitió obtener la THQ **45** con excelente diastereoselectividad (> 95 %) y casi completa enantioselectividad (> 99 % *ee*) (esquema 7a).⁴⁰ De forma similar, el uso de ureas quirales y ácidos de Brønsted con marcada acidez como el ácido trifluorometanosulfónico (CF₃SO₃H), permitió la catálisis enantioselectiva en la obtención de la THQ **46** a través de la formación de intermedios catiónicos entre la respectiva imina, el ácido y la urea quirál **47** (esquema 7b).⁴¹

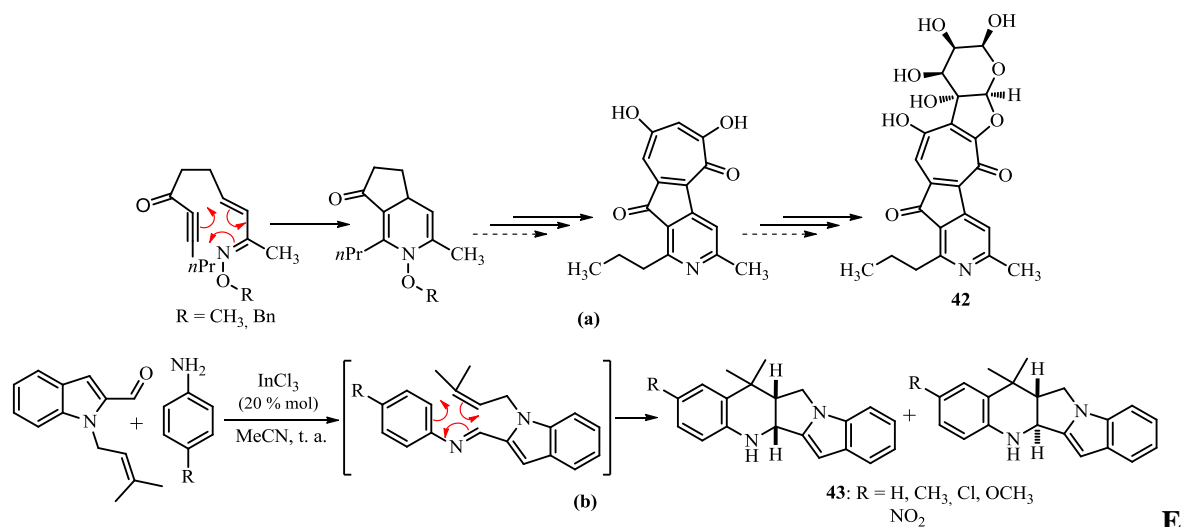
³⁷ Merchan, D. R.; Rojas, F. R.; Kouznetsov, V. V. Highly diastereoselective synthesis of new heterolignan-like 6,7-methylenedioxytetrahydroquinolines using the clove bud essential oil as raw material. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 1388-1391.

³⁸ Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Jiang, H. Total synthesis of the Rubrolone. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 12169-12173.

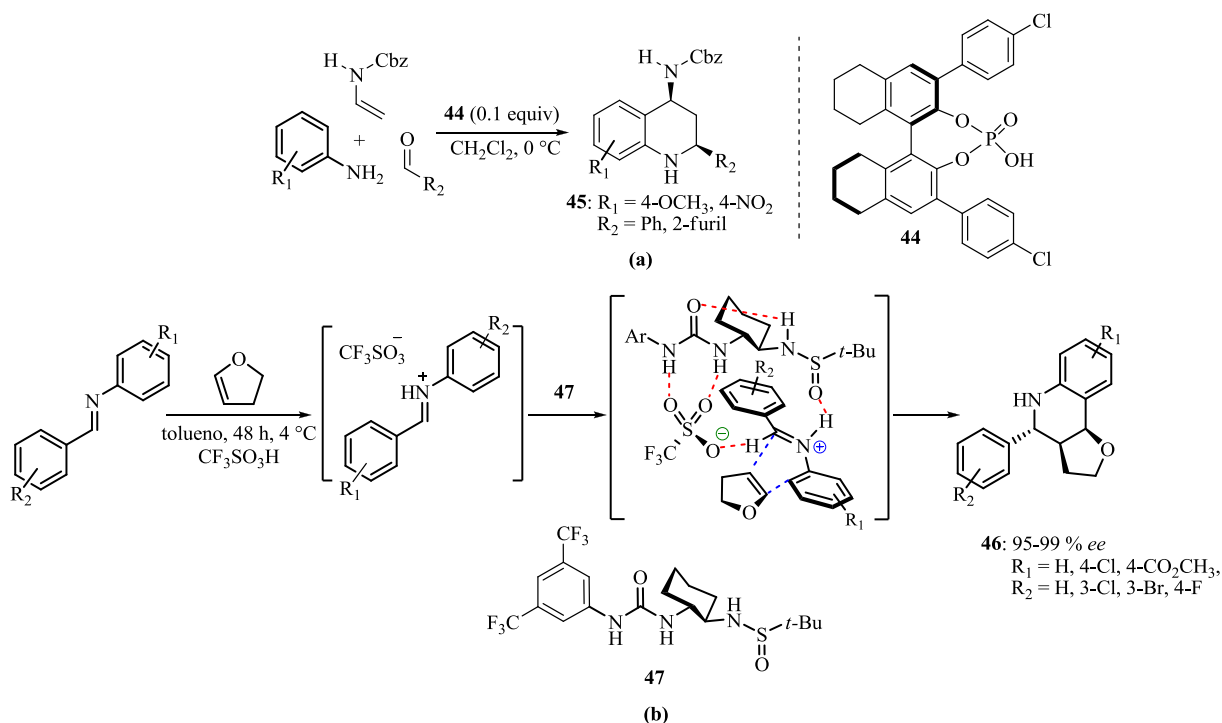
³⁹ Durga, R. S.; Jayashankaranb, M.; Raghunathan, R. Indium trichloride catalyzed one-pot synthesis of indolo[2,1-*a*]pyrrolo[4',3':2,3]-7a,8,13,13b-tetrahydroquinolines through intramolecular imino Diels–Alder reactions. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 4139-4142.

⁴⁰ Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G. Chiral phosphoric acid-catalyzed enantioselective three-component Povarov reaction using enecarbamates as dienophiles: highly diastereo- and enantioselective synthesis of substituted 4-Aminotetrahydroquinolines. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 14804-14813.

⁴¹ Xu, H.; Zuend, S.; Woll, M.; Tao, Y.; Jacobsen, E. Asymmetric cooperative catalysis of strong Brønsted acid-promoted reactions using chiral ureas. *Science*, **2010**, 327, 986-990.



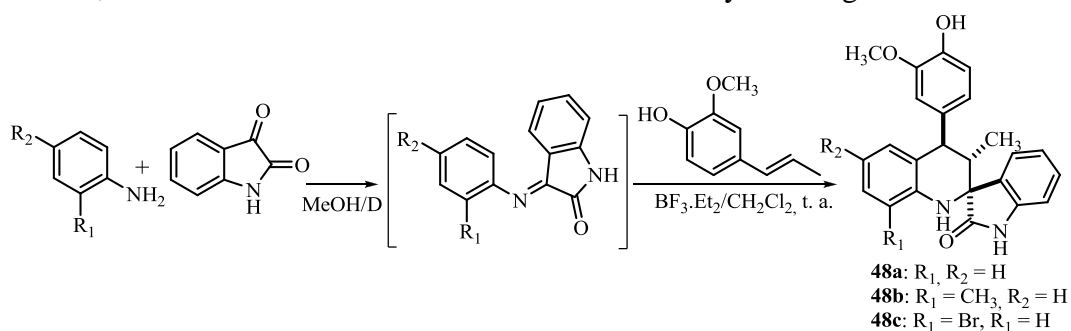
Esquema 6. (a) Ejemplo seleccionado del uso de la reacción imino DA en la síntesis de heterociclos complejos; (b) Síntesis de THQs *via* reacción imino DA intramolecular.



Esquema 7. Síntesis enantioselectiva de THQs.

La preparación de las dihidroespiro[indolin-3,2'-quinolin]-2-onas **48a-c**, que incorpora el fragmento espiro-oxindol al núcleo tetrahydroquinolínico es una muestra de la conjugación

de andamiajes moleculares presentes en diversos alcaloides de origen natural.⁴² Este tipo de tácticas busca mejorar, potenciar o diversificar la actividad biológica de los productos generados, convirtiéndolos en excelentes candidatos a ensayos biológicos.



Esquema 8. Conjugación de núcleo tetrahydroquinolínico al sistema oxindol.

⁴² Kouznetsov, V. V.; Bello Forero, J. S.; Amado Torres, D. F. A simple entry to novel spiro dihydroquinoline-oxindoles using Povarov reaction between 3-*N*-aryliminoisatins and isoegenol. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5855-5857.

1.4 Nuevas metodologías: hacia la diversidad molecular y la química verde

En la química orgánica moderna, los esfuerzos científicos persiguen la eficiencia en sus procesos como su máximo objetivo. El significado de eficiencia se modifica de acuerdo con el campo al cual se aplica: en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas, la eficiencia se alcanza al generar nuevas reacciones o reacciones ya establecidas con el máximo rendimiento y la máxima selectividad. De esta manera se enmarca la relación entre la síntesis de librerías moleculares y las metodologías con las cuales son preparadas (figura 4).

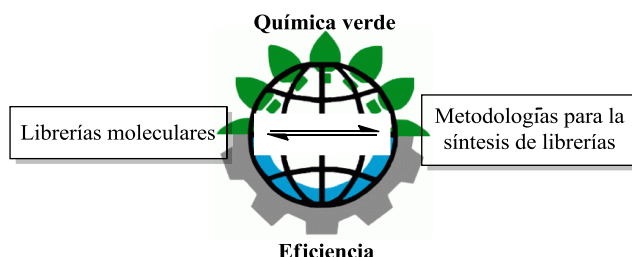


Figura 4. Interrelación entre la síntesis de librerías moleculares y las metodologías que aplican procesos eficientes basados en algunos principios de la química verde.

A continuación se señalan algunas de las metodologías utilizadas en la generación de THQs que aplican algunos principios de la química verde.

Química Combinatoria

El creciente interés en la química combinatoria, como herramienta para el desarrollo de fármacos a partir de librerías moleculares de compuestos líderes con potencial actividad, ha revolucionado drásticamente la industria farmacéutica.⁴³ Esta estrategia nace a partir del concepto básico de la química combinatoria, que postula que es posible generar una librería que contenga todas las estructuras que teóricamente pueden deducirse a partir de los bloques de construcción (figura 5).

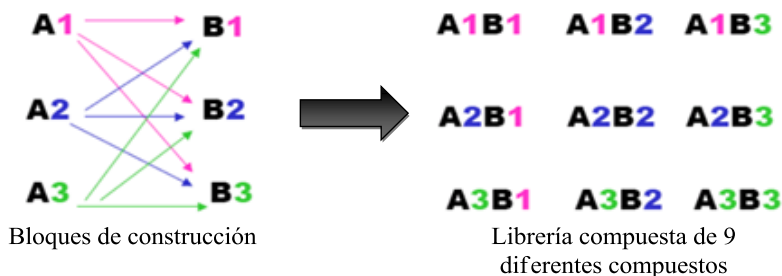
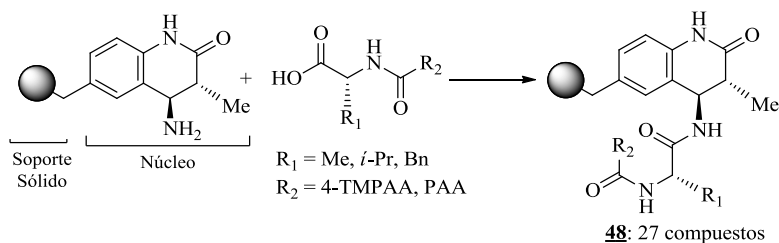


Figura 5. Concepto básico de la química combinatoria.

⁴³ Carell, T.; Wintner, E.; Sutherland, A. New promise in combinatorial chemistry: synthesis, characterization, and screening of small-molecule libraries in solution. *Chem. Biol.*, **1995**, 2, 171-183.

Esta metodología ofrece una fuente ilimitada de nuevas entidades moleculares a través de dos métodos: síntesis en fase sólida y fase líquida. Estas tienen en común el factor limitante de la identificación y caracterización de las especies activas. En el primer método, *síntesis en fase sólida*, se realiza el anclaje de moléculas que actúan como núcleos a soportes sólidos (esquema 9). En solución, una mezcla de moléculas pequeñas capaces de formar enlaces covalentes con sitios específicos en el núcleo soportado, permite generar una nueva librería de hasta un millón de nuevos compuestos.⁴⁴



Esquema 9. Modelos de síntesis de THQs utilizando síntesis combinatoria en fase sólida (4-MPAA: ácido-4-metoxifenil acético; PAA: ácido fenilacético).

El segundo método de síntesis combinatoria consiste en la *síntesis en fase líquida*, donde el paso principal que conduce a la obtención de la librería de compuestos se realiza en medio líquido homogéneo, a diferencia de la síntesis combinatoria en fase sólida que ocurre en la interfase soporte/medio de reacción.⁴⁵ La tabla 2 reúne las principales técnicas en fase líquida.

Tabla 2. Técnicas utilizadas en síntesis combinatoria en fase líquida.

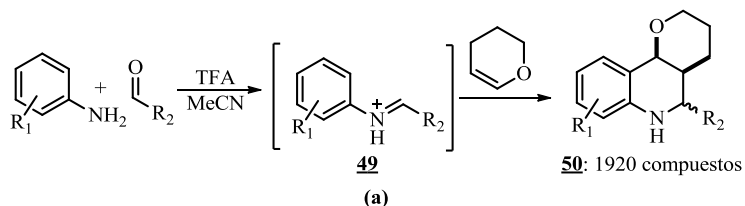
Librerías en fase líquida	Técnicas
	Síntesis clásica en fase líquida
	Condensaciones multicomponentes
	Biocatálisis combinatoria
	Síntesis mediada por soportes solubles

La síntesis clásica en fase líquida homogénea brinda la posibilidad de generar librerías medianas, menos de 1000 compuestos de manera rápida y eficiente, dependiendo de la naturaleza de los reactivos (enantiómeros puros o su mezcla), generando así un conjunto de productos con gran diversidad molecular. Baudelle y col. desarrollaron la síntesis paralela en fase líquida de THQs polisustituidas envolviendo una reacción imino DA clásica entre aldehídos, arilminas y alquenos (esquema 10). El ion *iminium* **49**, formado inicialmente tras la adición de ácido trifluoroacético, es el intermediario clave que lleva a cabo la reacción de

⁴⁴ (a) Boldi, A. *Combinatorial Synthesis of Natural Product-Based Libraries*. New York: Taylor & Francis, **2006**, 15-18. (b) Couve-Bonnaire, S.; Chou, D.; Gan, Z.; Arya, P. A solid-phase library synthesis of natural-product-like derivatives from an enantiomerically pure tetrahydroquinoline scaffold. *J. Comb. Chem.*, **2004**, *6*, 73-77.

⁴⁵ Fassina, G.; Miertus, S. *Combinatorial Chemistry and Technologies: Methods and Applications*. 2ª Ed. New York: Taylor & Francis, **2005**, 79-83.

cicloaddición con el respectivo alqueno. De acuerdo con la estrategia desarrollada y con base en los resultados obtenidos en la evaluación de los diversos bloques de construcción (tipos de aldehídos y alquenos), se preparó una librería de 1920 pares de THQs diastereoisoméricas **50** en una plataforma de 96 pocillos (esquema 10a), usando un robot de alto rendimiento que empleó 80 aldehídos, 24 anilinas y solo un alqueno (2,3-dihidropirano).⁴⁶ Una metodología similar para la construcción en fase líquida de derivados quinolínicos ha sido desarrollada por Kobayashi y col. Ésta se fundamenta en la utilización de triflatos de lantánidos [Ln(OTf)₃, ácidos de Lewis, AL] como catalizadores siguiendo una reacción imino DA clásica. La clave del uso de estos AL es que no se descomponen durante el proceso de extracción y purificación facilitando así la separación de los productos de interés.⁴⁷



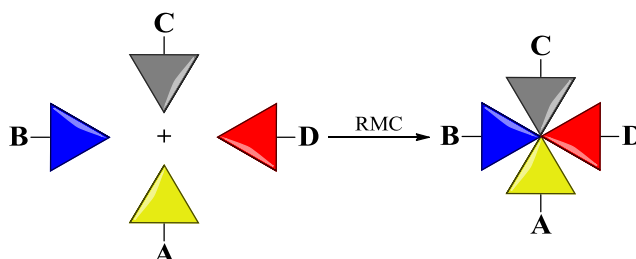
Esquema 10. (a) Preparación de una librería de 1920 THQs (**50**); (b) Utilización de la plataforma de 96 pocillos equipada con un robot de alto rendimiento.

⁴⁶ Baudelle, R.; Melnyk, P.; Déprez, B.; Tartar, A. Parallel synthesis of polysubstituted tetrahydroquinolines. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4125-4140.

⁴⁷ Kobayashi, S.; Komiyama, S.; Ishitani, H. A convenient method for library construction: parallel synthesis of β -amino ester and quinoline derivatives in liquid phase using Ln(OTf)₃-catalyzed three-component reactions. *Biotechnol. Bioeng.*, **1998**, *61*, 23-231.

Reacciones multicomponente

Las reacciones multicomponentes (RMCs) representan una de las herramientas más poderosas en la generación tanto de diversidad estructural, como en el tipo de sustituyentes que pueden ser incorporados en el(los) producto(s) final(es). Por definición, una RMC es en la cual tres o más sustratos de partida son combinados en un recipiente generando un producto que contiene esencialmente todos los átomos de los materiales de partida (esquema 11).⁴⁸



Esquema 11. Representación esquemática de una RMC.

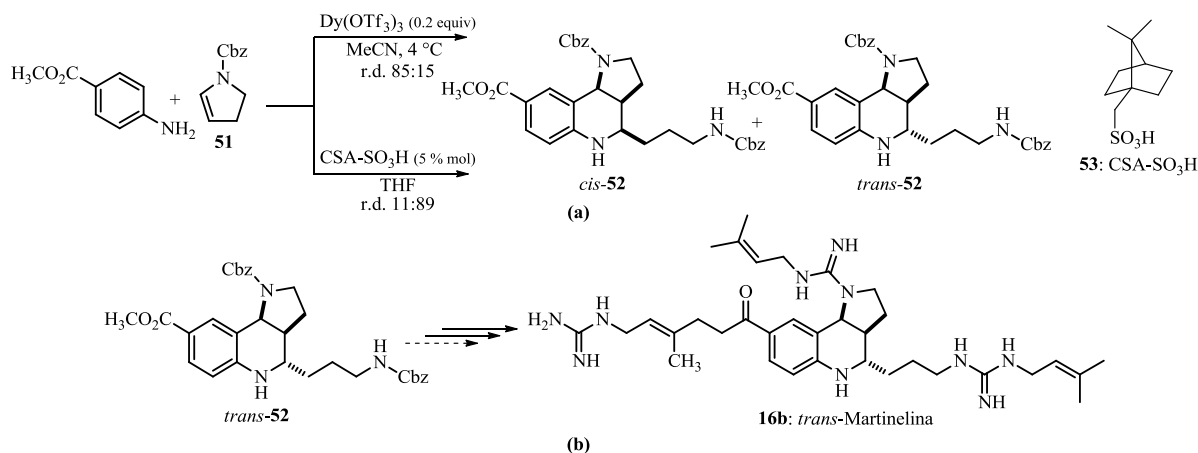
Estas son una subclase de las reacciones tipo dominó, que son reacciones secuenciales las cuales permiten la formación de nuevos enlaces en cada paso. Este hecho es utilizado como táctica para la generación de THQs. En principio, la reacción *one-pot* entre anilinas, aldehídos y alquenos representa una RMC que tiene como resultado la formación de THQs dada la flexibilidad de la reacción imino DA, que permite mezclar los tres componentes sin la previa la formación de la respectiva imina (dieno). Recurriendo a la representación del esquema 11, la reacción imino DA puede ser clasificada como una reacción tipo **ABC**.

Una subclase especial de estas RMCs descrita de acuerdo con los componentes participantes, es la reacción tipo **ABB'**, la cual incorpora el componente **B** en el producto final de modo *quimio-diferenciado*, es decir, la manera como **B** y **B'** se enlazan es distinta. En términos de la generación de diversidad molecular, las reacciones tipo **ABB'** implican que dos sustratos idénticos permiten la construcción de un producto altamente funcionalizado simplemente realizando la mezcla de dos sustancias (**A** y **B**). De esta manera el procesamiento (extracción/purificación) de la reacción se hace más simple y se evitan los inconvenientes que se presentan generalmente en las RMCs, como la intolerancia de algunos sustratos a las condiciones generadas en las reacciones iniciales.

Este enfoque ha sido utilizado en la síntesis de 2-alkil-THQs; inicialmente Batey y col. descubrieron que en la reacción catalizada por el Dy(OTf₃) entre el 4-aminobenzoato de metilo y dos equivalentes de la enamina cíclica **51** se generaba la THQ **52** (mezcla de diastereoisómeros *cis/trans*, r.d. 88:12) con un muy buen rendimiento (92 %), esquema

⁴⁸ Groenendaal, B. *Multicomponent Reactions: Studies toward Scaffold and Stereochemical Diversity*. Universiteit Amsterdam, Dutch Science Foundation, **2009**, 10-15.

12a.⁴⁹ Posteriormente, el mismo autor reportó la síntesis de la *cis*-martinelina a partir del uso del ácido de Brønsted **53** (ácido canforsulfónico) como catalizador que permitió variar el radio diastereomérico (r. d.) hacia la formación del diastereoisómero *trans*-**52**, esquema 12b.⁵⁰



Esquema 12. Síntesis total del alcaloide *trans*-martinelina utilizando la metodología **ABB'**.

Ejemplos similares reportaron Yadav⁵¹, Zhang⁵² y Chen⁵³ en la síntesis de pirano- y furanoquinolinas **54** utilizando como catalizadores la montmorillonita KSF, el InCl₃ y la resina ácida AG[®] 50W-X2 (resina de intercambio catiónico), respectivamente (esquema 13). Se destaca el uso de la resina ácida, que pese a su alto valor comercial puede ser reciclada y reutilizada en reacciones subsecuentes en medio acuoso. En 2007, Menéndez y col. reportaron el uso de éteres vinílicos acíclicos **55** y aminas aromáticas en la generación de las 2-metilTHQs **56**, empleado el CAN como catalizador (esquema 14).⁵⁴

⁴⁹ Batey, R.; Simoncic, P.; Lin, D.; Smyj, R.; Lough, A. A three-component coupling protocol for the synthesis of substituted hexahydropyrrolo[3,2-c]quinolines. *Chem. Commun.*, **1999**, 651-652.

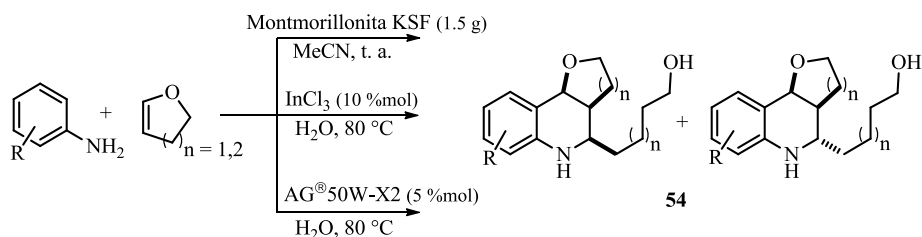
⁵⁰ Powell, D.; Batey, R. Total synthesis of the alkaloids martinelline and martinellie acid via a hetero Diels–Alder multicomponent coupling reaction. *Org. Lett.*, **2002**, *41*, 2913-2916.

⁵¹ Yadav, J. S.; Reddy, B.; Sadasiv, K.; Reddy, P. Montmorillonite clay-catalyzed [4+2] cycloaddition reaction a facile synthesis of pyrano- and furanoquinolines. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 3853-3856.

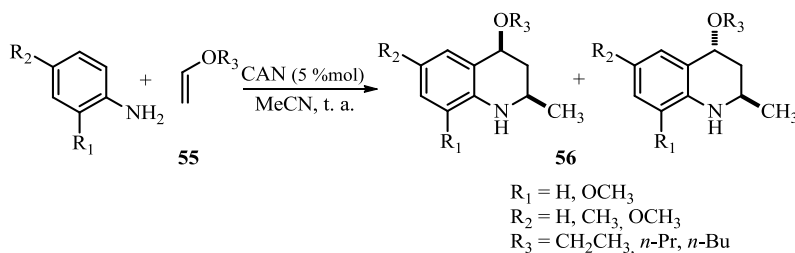
⁵² Zhang, J.; Li, C. InCl₃-catalyzed domino reaction of aromatic amines with cyclic enol ethers in water: a highly efficient synthesis of new 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3969-3971.

⁵³ Chen, L.; Li, C. Domino reaction of anilines with 3,4-dihydro-2H-pyran catalyzed by cation-exchange resin in water: an efficient synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives. *Green Chemistry*, **2003**, *5*, 627-629.

⁵⁴ Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, C. CAN-catalyzed three-component reaction between anilines and alkyl vinyl ethers: stereoselective synthesis of 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and studies on their aromatization. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 673-681.



Esquema 13. Síntesis de THQs utilizando la metodología **ABB'**.



Esquema 14. Síntesis de THQs utilizando vinil-éteres como dienófilos en el proceso tipo dominó.

Catálisis mediada por heteropoliácidos

Los heteropoliácidos (HPAs) hacen parte del amplio grupo de los polioxometalatos (POM), aniones clúster formados a partir de óxidos de diferentes metales (M) como V(V), Nb(V), Ta(V), Mo(VI) y W(VI). Estos aniones tienen como estructura base octaedros de MO_6 fusionados de manera regular que se sitúan alrededor de un tetraedro conteniendo tradicionalmente un elemento como P, Si o B llamado heteroátomo (X); esta sustitución hace que sean denominados heteropolianiones $[XM_nO_y]^{q-}$ a diferencia de los isopolianiones que solamente están formados de clústeres $[M_nO_y]^{p-}$. Docenas de tipos de POM se conocen hasta la fecha, siendo la estructura tipo Keggin la que adoptada la mayoría de POM. Los heteropolianiones tipo Keggin son típicamente representados en la fórmula $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$; éstos están compuestos de un tetraedro formado por el heteroátomo (XO_4) rodeado por 12 octaedros que comparten sus esquinas (figura 6).

Los HPAs y sus sales, en especial aquellos que tienen estructura tipo Keggin, se destacan por sus ventajas como catalizadores, siendo la principal su *multifuncionalidad*, debido a su marcada acidez de Brönsted y eficiencia como agente oxidante, características que hacen que sean empleados en diversas aplicaciones.⁵⁵ Los HPAs son considerados candidatos promisorios a ser clasificados como catalizadores *verdes*; la tabla 3 recopila algunos de los principios de la química verde que son aplicados con la utilización de los HPAs.⁵⁶ Además,

⁵⁵ Katsoulis, D. A Survey of Applications of Polyoxometalates. *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 359-387. (b) Kozhevnikov, I.V. Advances in catalysis by heteropolyacids. *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, 56, 811-825.

⁵⁶ Misono, M.; Ono, I.; Koyano, G. Aoshima, A. Heteropolyacids. Versatile green catalysts usable in a variety of reaction media. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1305-1311.

pese a que pueden ser catalizadores activos como sólidos ácidos, ellos pueden proveer un medio único de reacción denominado *pseudolíquido*, es decir un sólido ácido activo que actúa como solvente.

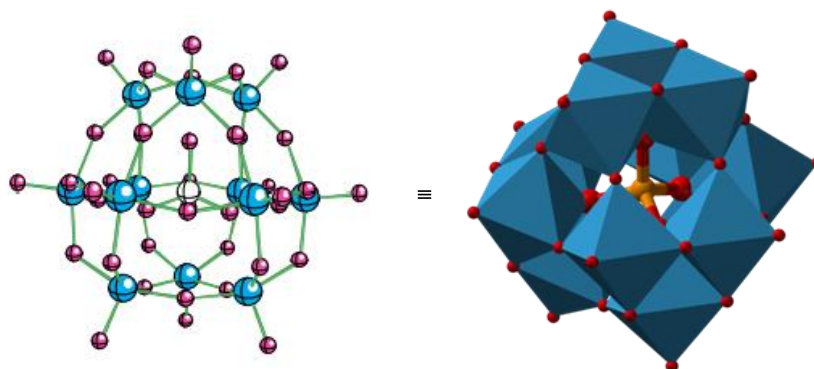


Figura 6. Estructura tipo Keggin, en su presentación atómica y poliédrica.

Tabla 3. Características de los HPA como catalizadores para la química verde.

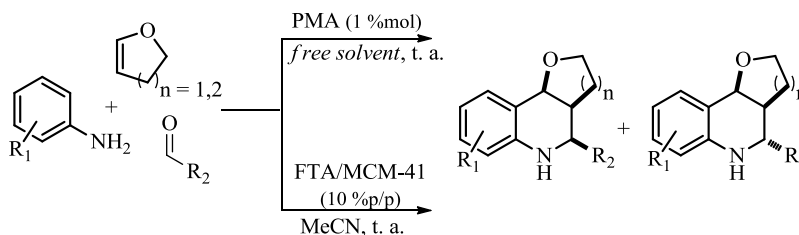
Aspectos relevantes
1. Uso de cantidades catalíticas
2. Útiles en rutas sintéticas de muchos o pocos pasos
3. Estables ($> 380\text{ }^{\circ}\text{C}$)
4. Catálisis en fase homogénea y heterogénea
5. Permite realizar procesos más seguros
6. Mejoras de los medios de reacción (catalizadores soportados)
7. Útiles en rutas que aplican la economía atómica

Existen en la literatura dos reportes que emplean HPAs en la síntesis de THQs. El primero, desarrollado por Nagaiah y col. reporta el uso del ácido fosfomolibdico (PMA, $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$) como catalizador heterogéneo en la generación de furano- y piranoquinolinas (esquema 15).⁵⁷ El segundo, corresponde al uso de HPAs soportados, el uso del tamiz molecular mesoporoso MCM-41 permitió el aumento del área superficial del ácido fosfotungsténico (PTA, $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) al ser insertado en los poros del MCM-42, de este modo se generó un área superficial mayor a $1000\text{ m}^2/\text{g}$, característica primordial y valiosa al momento de evaluar su actividad catalítica.⁵⁸ Esta modificación hace que el sólido ácido

⁵⁷ Nagaiah, K.; Sreenu, D.; Srinivasa, R.; Vashishta, Rao, G.; Yadav, J. S. Phosphomolybdc acid-catalyzed efficient one-pot three-component aza-Diels–Alder reactions under solvent-free conditions: a facile synthesis of trans-fused pyrano- and furanotetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4409-4413.

⁵⁸ Beletskaya, I. P.; Kustov, L. M. Catalysis as an important tool of green chemistry. *Russ. Chem. Rev.*, **2010**, *79*, 441-461.

generado sea considerado un catalizador eco-amigable dada la posibilidad de ser reciclado y reutilizado hasta en un quinto ciclo sin previa regeneración.⁵⁹



Esquema 15. Síntesis de THQs utilizando HPA como catalizador.

Analizando la información científica sobre las bio-actividades y la preparación de las THQs se puede percibir su importancia tanto biomédica como sintética e industrial. En este estado de arte se mencionaron y se discutieron brevemente todos los aspectos sintéticos que fueron empleados durante la realización de la presente investigación cuyos objetivos se dan a continuación.

⁵⁹ Abdollahi-Alibeik, M.; Pouriaievali, M. 12-Tungstophosphoric acid supported on nano sized MCM-41 as an efficient and reusable solid acid catalyst for the three-component imino Diels–Alder reaction. *React. Kinet. Mech. Cat.*, **2011**, *104*, 235-348.

2. OBJETIVOS

2.1 GENERAL

- Generar una quimioteca de nuevas 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas desarrollando un método eficiente basado en el proceso dominó (adición/eliminación/reacción imino Diels-Alder) bajo el concepto de síntesis combinatoria en fase líquida y síntesis verde.

2.2 ESPECÍFICOS

- Encontrar las condiciones óptimas del proceso dominó, valorando el empleo de varios catalizadores, al igual que el uso de algunos solventes, incluyendo los poli-etilenglicoles, buscando de igual forma disminuir el consumo energético.
- Realizar la síntesis “one-pot” entre anilinas *p*-sustituidas y enamidas (*N*-vinilacetamida, *N*-vinilformamida, *N*-vinilpirrolidin-2-ona) en las condiciones óptimas encontradas previamente, bajo el concepto básico de la química combinatoria.
- Caracterizar las estructuras de los compuestos sintetizados utilizando técnicas instrumentales como IR (Espectroscopia infrarroja), CG-EM (Cromatografía de gases acoplado a Espectrometría de masas), RMN (Resonancia magnética nuclear) unidimensional (^1H y ^{13}C) y bidimensional (COSY, HSQC, HMBC).

3. SECCIÓN EXPERIMENTAL

☒ Materiales y reactivos

Todos los materiales empleados en los experimentos fueron adquiridos de las marcas Merck, Aldrich, Mallinckrodt y J.T. Baker, grado síntesis. Éstos fueron utilizados con o sin previa purificación. Procedimientos usuales se utilizaron para la purificación de los disolventes utilizados.⁶⁰

☒ Monitoreo y purificación

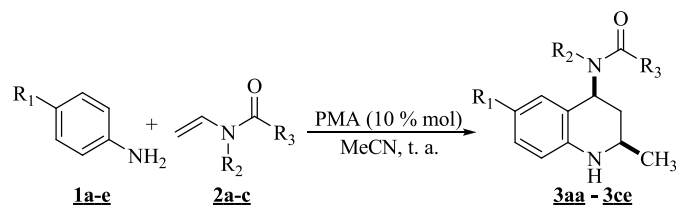
La composición y monitoreo de las reacciones, al igual que el análisis preliminar de la pureza de los compuestos sintetizados se realizó mediante cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de Silufol UV₂₅₄ de 0.25 mm de espesor, reveladas en una cámara de luz UV de 254 nm o yodo. La purificación de cada uno de los compuestos sintetizados se efectuó mediante cromatografía en columna (CC), utilizando como fase estacionaria (soporte sólido) gel de sílice 60 Mesh y como eluyentes mezclas pertinentes de éter de petróleo/acetato de etilo utilizando aumento gradual de polaridad.

☒ Equipos empleados

Los puntos de fusión de los productos fueron determinados en un fusiómetro Fisher-Johns, los valores no fueron corregidos, reportando el promedio de tres mediciones; la elucidación de las estructuras moleculares se realizó mediante métodos instrumentales. Los espectros de infrarrojo (IR) fueron obtenidos en un espectrofotómetro Lumex Infralum-FT con transformada de Fourier, incorporando las sustancias como pastillas (comprimidos) de KBr. Los perfiles cromatográficos y los espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases HP 5890A Serie II (columna HP-5MS, 30m x 0.25mm x 0.25µm) acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (analizador cuadrupolar operado en *full scan*, rango de adquisición de datos m/z 40-350) con ionización por impacto de electrones (70 eV, modo positivo), la interface CG/EM a 285 °C, utilizando la siguiente programación de temperatura en la columna: 100 °C (3 min) hasta 200 °C (5 min) a 10 °C/min, luego hasta 280 °C a 15 °C/min; teniendo como gas portador He (99.9995 %, 35 cm/s). Inyector tipo *split/splitless*, modo de inyección automático siendo el volumen de inyección y temperatura del puerto de inyección de 1 µL y 250 °C, respectivamente. La toma de los espectros de resonancia magnética nuclear ¹H, ¹³C y 2D se realizó en un espectrómetro Bruker Avance-400 utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃, estándar interno TMS 0.03 % v/v) o dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) como disolventes. Las mediciones del pH se realizaron utilizando un pH-metro Jenway M-3505.

⁶⁰ Pomilio, A. B.; Vitale, A. A.; *Métodos experimentales de laboratorio en química orgánica*. Washington D. C., Secretaría general OEA, **1988**, 1-13.

3.1 Preparación de las 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas C-6 sustituidas implementando reacciones tipo **ABB'** **3aa-3ce**



Esquema 16. Preparación de las *cis*-4-amidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **3aa-3ce** empleando PMA.

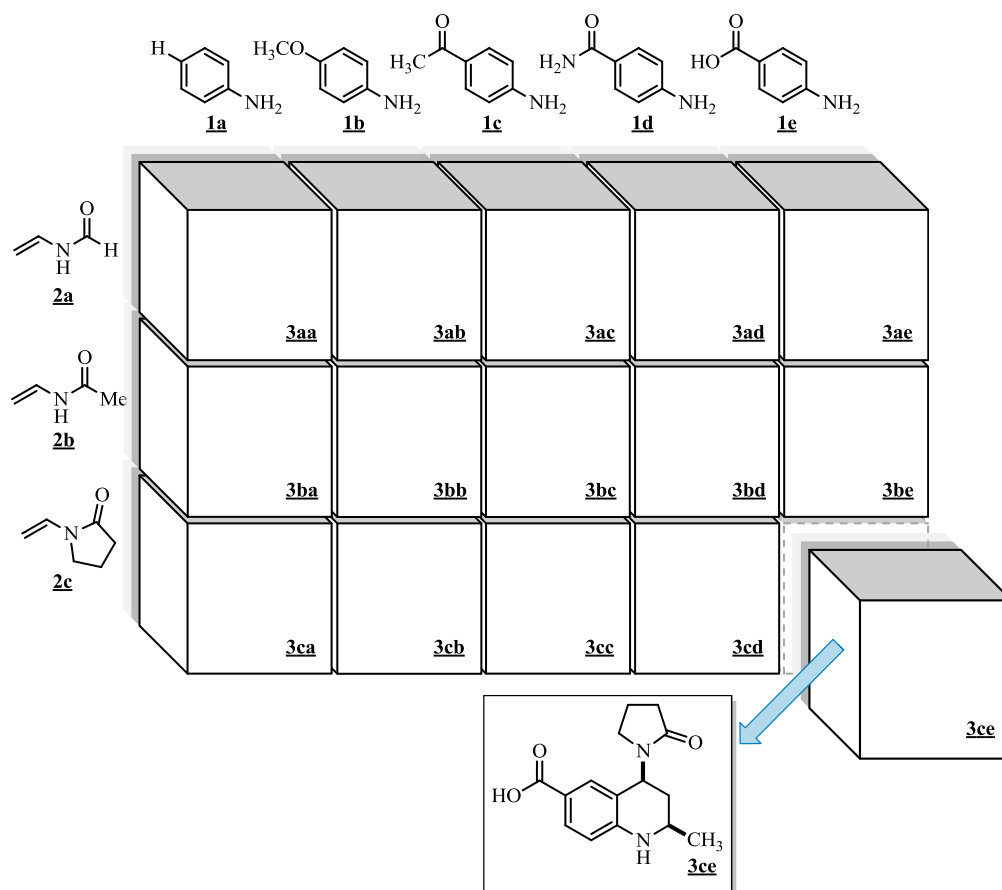
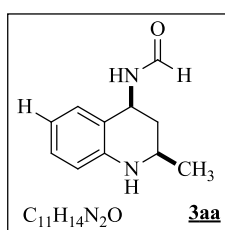


Figura 7. Librería THQs sintetizadas bajo el concepto de la química combinatoria.

Metodología general

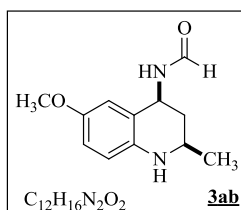
Para evaluar el alcance de esta reacción multicomponente tipo **ABB'**, se sintetizó una librería de 15 moléculas que consiste en la combinación de tres enamidas (alquenos activados) **2a-c** y cinco anilinas *p*-sustituidas **1a-e**. Esta librería fue sintetizada de manera individual bajo las siguientes condiciones de reacción: en un balón de fondo redondo de 25

mL se depositó la respectiva anilina *p*-sustituída disuelta en acetonitrilo (MeCN) a temperatura ambiente (t. a.), tras su disolución fue adicionada la respectiva enamida bajo agitación, y 10 min. Después se adicionó el catalizador (10 % mol). Durante 4-8 h de agitación constante, fue monitoreado el transcurso de la reacción por medio de CCF hasta su finalización. La masa de reacción se llevó a un pH entre 8-9 con 20 mL de una solución acuosa sobresaturada de CaCO₃. Posteriormente, se extrajo con acetato de etilo (AcOEt, 3x30 mL) recolectando primero la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro para luego ser filtrada y concentrada al vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna (CC) empleando gel de sílice como fase estacionaria y como eluyente mezclas pertinentes de éter de petróleo/acetato de etilo.



Cis-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3aa).

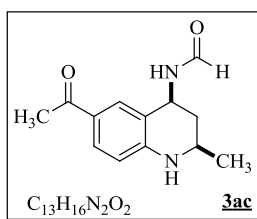
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.30 mL (3.29 mmol) de anilina **1a** y 0.49 g (6.90 mmol) de *N*-vinilformamida **2a**. Después de 10 min. de agitación se adicionaron 0.60 g (10 % mol) de ácido fosfomolíbico (PMA); pasadas 5 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.41 g (2.14 mmol, 65 %) de un sólido blanco, *R*_f: 0.6 (2:1 éter de petróleo/acetato de etilo); Pf.: 158-160 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3286, 3023, 1666, 1527, 1496, 755; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.20 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, 2-CH₃), 1.45 (1H, q, *J* = 11.4 Hz, 3-H_{ax}), 2.26 (1H, ddd, *J* = 11.4, 6.2, 2.1 Hz, 3-H_{eq}), 3.53 (1H, dqd, *J* = 11.4, 6.3, 2.1 Hz, 2-H_{ax}), 3.78 (1H, s, 1-NH), 5.39 (1H, ddd, *J* = 11.4, 8.4, 6.2 Hz, 4-H_{ax}), 5.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 4-NH), 6.49 (1H, dd, *J* = 7.5, 0.58 Hz, 8-H_{Ar}), 6.67 (1H, td, *J* = 7.5, 0.84 Hz, 7-H_{Ar}), 7.03 (1H, td, *J* = 7.7, 7.5, 0.58 Hz, 6-H_{Ar}), 7.10 (1H, dd, *J* = 7.7, 0.84 Hz, 5-H_{Ar}), 8.29 (1H, s, 4-COH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.20 (+), 37.96 (-), 44.96 (+), 46.69 (+), 114.53 (+), 117.87 (+), 120.87, 127.02 (+), 128.53 (+), 145.34, 161.34 (+); CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 16.7 min, *m/z* (%) = 190 (M⁺, 25), 161 (10), 144 (45), 130 (100), 77 (15); Anal. Calculado para C₁₁H₁₄N₂O (190.24 g/mol): C, 69.45; H, 7.42; N, 14.73.



Cis-4-formamidil-2-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3ab).

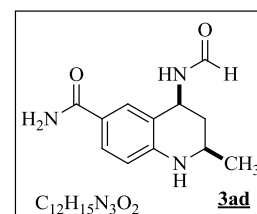
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.28 g (2.27 mmol) de *p*-metoxianilina **1b** y 0.33 g (4.77 mmol) de *N*-vinilformamida **2a**. Después de 10 min. de agitación se adicionaron 0.42 g (10 % mol) de PMA; pasadas 8 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.32 g (1.45 mmol, 64 %) de un sólido blanco, *R*_f: 0.45 (1:2 éter de petróleo/acetato de etilo); Pf.: 151-153 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3286, 3239, 3023, 2838, 1666, 1542, 1265, 1234, 1033, 725; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.11 (3H, d, *J* = 5.7 Hz, 2-CH₃), 1.39 (1H, q, *J* = 11.5 Hz, 3-H_{ax}), 1.98-1.94 (1H, m, 3-H_{eq}), 3.36-3.34 (1H, m, 2-H_{ax}), 3.60 (3H, s, 6-OCH₃), 5.12 (1H, ddd, *J* = 11.5, 8.4, 3.5 Hz, 4-H_{ax}), 5.30 (1H, s, 1-NH), 6.45 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 8-H_{Ar}), 6.53 (1H, s, 5-H_{Ar}), 6.59 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 7-H_{Ar}), 8.19 (1H, s, 4-COH), 8.35 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 4-NH); RMN ¹³C (100

MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21.97 (+), 37.59 (-), 44.22 (+), 46.32 (+), 55.39 (+), 112.11 (+), 113.99 (+), 114.81 (+), 121.86, 140.10, 150.71, 161.16 (+); COSY [δ_H/δ_H]: 1.11/3.36-3.34 [2-CH₃/2-H_{ax}], 1.39/3.36-3.34/1.96/5.12 [3-H_{ax}/2-H_{ax}/3-H_{eq}/4-H_{ax}], 1.96/3.36-3.34/1.39/5.12 [3-H_{eq}/2-H_{ax}/3-H_{ax}/4-H_{ax}], 3.36-3.34/1.96/1.39/1.11 [2-H_{ax}/3-H_{eq}/3-H_{ax}/2-CH₃], 5.12/8.35/1.96/1.39 [4-H_{ax}/4-NH/3-H_{eq}/3-H_{ax}], 6.45/6.59 [8-H_{Ar}/7-H_{Ar}], 6.59/6.45 [7-H_{Ar}/8-H_{Ar}], 8.35/5.12 [4-NH/4-H_{ax}]; HSQC [δ_H/δ_C]: 1.11/46.32 [2-CH₃/C-11], 1.39/37.59 [3-H_{ax}/C-3], 1.96/37.59 [3-H_{eq}/C-3], 3.36-3.34/46.32 [2-H_{ax}/C-2], 3.60/55.39 [6-OCH₃/C-15], 5.12/44.22 [4-H_{ax}/C-4], 6.45/114.81 [8-H_{Ar}/C-8], 6.53/112.11 [5-H_{Ar}/C-5], 6.59/113.99 [7-H_{Ar}/C-7]; HMBC [δ_H/δ_C]: 1.11/46.32/37.59 [2-CH₃/C-2/C-3], 1.39/121.85/46.32/44.22/21.97 [3-H_{ax}/C-9/C-2/C-4/C-11], 1.96/121.85/44.22 [3-H_{eq}/C-9/C-4], 3.60/150.71 [6-OCH₃/C-6], 5.12/161.16/121.85/37.95 [4-H_{ax}/C-13/C-9/C-3], 5.30/121.85/114.81/37.59/21.97 [1-NH/C-9/C-8/C-3/C-11], 6.45/150.71/121.85/112.11/44.22 [8-H_{Ar}/C-6/C-9/C-5/C-4], 6.53/150.71/140.10/113.99/44.22 [5-H_{Ar}/C-6/C-10/C-7/C-4], 6.59/150.71/140.10/112.11 [7-H_{Ar}/C-6/C-10/C-5], 8.19/44.22 [4-COH/C-4], 8.35/161.16/44.22 [4-NH/C-13/C-4]; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 20.4 min, m/z (%) = 220 (M⁺, 35), 160 (100), 145 (10), 130 (15), 117 (15), 77 (5); *Anal. Calculado para C₁₂H₁₆N₂O₂* (220.27 g/mol): C, 65.43; H, 7.32; N, 12.72.



Cis-6-acetil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3ac).

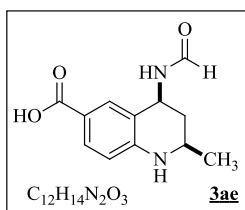
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.31 g (2.15 mmol) de 4-aminoacetofenona **1c** y 0.32 g (4.52 mmol) de *N*-vinilformamida **2a**. Después 10 min. de agitación se adicionaron 0.39 g (10 % mol) de PMA; pasadas 3 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.41 g (1.76 mmol, 82 %) de un sólido beige, R_f : 0.4 (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); Pf.: 235-237 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3348, 3255, 3039, 1650, 1589, 1434, 1249, 817; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.18 (3H, d, J = 6.3 Hz, 2-CH₃), 1.42 (1H, q, J = 12.2 Hz, 3-H_{ax}), 2.04 (1H, td, J = 12.2, 4.2, 2.1 Hz, 3-H_{eq}), 2.35 (3H, s, 6-COCH₃), 3.55 (1H, dqd, J = 12.2, 6.3, 2.1 Hz, 2-H_{ax}), 5.12 (1H, ddd, J = 12.2, 9.3, 4.2 Hz, 4-H_{ax}), 6.51-6.42 (2H, m, 1-NH, 8-H_{Ar}), 7.51 (1H, dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 7-H_{Ar}), 7.56 (1H, d, J = 1.3 Hz, 5-H_{Ar}), 8.23 (1H, s, 4-COH), 8.28 (1H, d, J = 9.3 Hz, 4-NH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21.27 (+), 25.51 (+), 36.39 (-), 43.59 (+), 45.78 (+), 112.04 (+), 119.08, 124.38, 127.13 (+), 128.90 (+), 149.64, 160.96 (+), 194.54; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 24.3 min, m/z (%) = 232 (M⁺, 25), 217 (10), 186 (60), 172 (100), 161 (10), 144 (25), 129 (8), 77 (5); *Anal. Calculado para C₁₃H₁₆N₂O₂* (232.28 g/mol): C, 67.22; H, 6.94; N, 12.06.



Cis-6-carbamoil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3ad).

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.29 g (2.14 mmol) de *p*-aminobenzamida **1d** y 0.31 g (4.50

mmol) de *N*-vinilformamida **2a**. Después de 10 min. de agitación se adicionaron 0.39 g (10 % mol) de PMA; pasadas 6 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.36 g (1.32 mmol, 72 %) de un sólido blanco, *R*_f: 0.45 (1:3 éter de petróleo/acetato de etilo); Pf.: 278-280 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3394, 3332, 3239, 3054, 2962, 2854, 1666, 1589, 1511, 1388, 833; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.15 (3H, d, *J* = 5.7 Hz, 2-CH₃), 1.39 (1H, q, *J* = 11.6 Hz, 3-H_{ax}), 2.00-1.94 (1H, m, 3-H_{eq}), 3.55-3.45 (1H, m, 2-H_{ax}), 5.14-5.07 (1H, m, 4-H_{ax}), 6.29 (1H, s, 1-NH), 6.44 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 8-H_{Ar}), 6.85 (1H, s, 6-CONH₂), 7.48 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 7-H_{Ar}), 7.53 (1H, s, 5-H_{Ar}), 7.57 (1H, s, 6-CONH₂), 8.22 (1H, s, 4-COH), 8.35 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 4-NH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21.65 (+), 36.92 (-), 43.70 (+), 45.84 (+), 112.09 (+), 119.49, 120.62, 126.79 (+), 127.51 (+), 148.26, 161.20 (+), 168.07; COSY [δ_H/δ_H]: 1.15/3.51 [2-CH₃/2-H_{ax}], 1.39/5.11/3.51/1.98 [3-H_{ax}/4-H_{ax}/2-H_{ax}/3-H_{eq}], 1.98/5.11/3.51/ 1.39 [3-H_{eq}/4-H_{ax}/2-H_{ax}/3-H_{ax}], 3.51/1.98/1.39/1.15 [2-H_{ax}/3-H_{eq}/3-H_{ax}/2-CH₃], 5.11/8.35/ 1.98/1.39 [4-H_{ax}/4-NH/3-H_{eq}/3-H_{ax}], 6.44/7.48 [8-H_{Ar}/7-H_{Ar}], 7.48/7.53/6.44 [7-H_{Ar}/5-H_{Ar}/8-H_{Ar}], 7.53/7.48 [5-H_{Ar}/7-H_{Ar}], 8.22/8.35 [4-COH/4-NH], 8.35/8.22/5.11 [4-NH/4-COH/4-H_{ax}]; HSQC [δ_H/δ_C]: 1.15/21.65 [2-CH₃/C-11], 1.98/1.39/36.92 [3-H_{eq}/3-H_{ax}/C-3], 5.11/43.70 [4-H_{ax}/C-4], 3.51/45.84 [2-H_{ax}/C-2], 6.44/112.09 [8-H_{Ar}/C-8], 7.48/127.51 [7-H_{Ar}/C-7], 7.53/126.79 [5-H_{Ar}/C-5], 8.22/160.20 [4-COH/C-13]; HMBC [δ_H/δ_C]: 1.15/45.84/43.70/36.92 [2-CH₃/C-2/C-4/C-3], 1.39/43.70/45.84/21.65 [3-H_{ax}/C-4/C-2/C-11], 1.98/43.70 [3-H_{eq}/C-4], 5.11/161.20/119.49/36.79 [4-H_{Ar}/C-13/C-10/C-3], 6.29/119.49/ 112.09/45.84/36.92/21.65 [1-NH/C-10/C-8/C-2/C-3/C-11], 6.44/127.51/120.62/119.49/ 43.70 [8-H_{Ar}/C-7/C-9/C-10/C-4], 7.48/168.07/148.26/126.79 [5-H_{Ar}/C-14/C-6/C-5], 7.53/168.07/148.26/127.51/43.70 [5-H_{Ar}/C-14/C-6/C-7/C-4], 8.22/43.70 [4-COH/C-4], 8.35/43.70/161.20 [4-NH/C-4/C-13]; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 31.7 min, *m/z* (%) = 233 (M⁺, 25), 204 (15), 188 (60), 173 (100), 144 (18), 177 (10), 77 (5); *Anal. Calculado para* C₁₂H₁₅N₃O₂ (233.27 g/mol): C, 61.79; H, 6.48; N, 18.01.

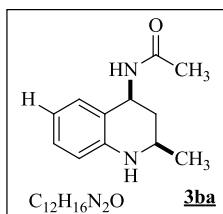


Cis-6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

(3ae).

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.29 g (2.13 mmol) de ácido 4-aminobenzoico **1e** y 0.29 g (4.30 mmol) de *N*-vinilformamida **2a**. Después de 10 min. de agitación se adicionaron 0.38 g (10 % mol) de PMA; pasadas 8 h de reacción, se extrajo (pH: 3-4) y purificó obteniendo 0.32 g (1.39 mmol, 65 %) de un sólido gris, *R*_f: 0.4 (1:3 éter de petróleo/acetato de etilo); Pf.: 208-210 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3394, 2962, 2653, 2561, 1666, 1604, 1527, 1419, 1280, 1172, 833, 771; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.17 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, 2-CH₃), 1.41 (1H, q, *J* = 11.8 Hz, 3-H_{ax}), 2.02-1.93 (1H, m, 3-H_{eq}), 3.59-3.51 (1H, m, 2-H_{ax}), 5.11 (1H, ddd, *J* = 11.8, 8.9, 6.5 Hz, 4-H_{ax}), 6.48 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 8-H_{Ar}), 6.57 (1H, s, 1-NH), 7.50-7.52 (1H, m, 7-H_{Ar}), 7.53 (1H, s, 5-H_{Ar}), 8.25 (1H, s, 4-COH), 8.41 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 4-NH), 12.05 (1H, br. s, 6-COOH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.54 (+), 36.53 (-), 43.63 (+), 45.89 (+), 161.27 (+), 149.52,

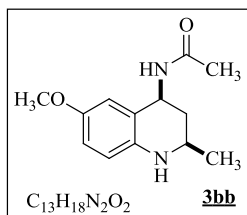
129.77 (+), 128.47 (+), 119.55, 116.56, 112.36 (+), 167.62; COSY [δ_H/δ_H]: 1.17/3.59-3.51 [2-CH₃/2-H_{ax}], 1.41/5.11/3.59-3.51/2.02-1.93 [3-H_{ax}/4-H_{ax}/2-H_{ax}/3-H_{eq}], 2.02-1.93/5.11/3.59-3.51/1.41 [3-H_{eq}/4-H_{ax}/2-H_{ax}/3-H_{ax}], 3.59-3.51/2.02-1.93/1.41/1.17 [2-H_{ax}/3-H_{eq}/3-H_{ax}/2-CH₃], 5.11/8.41/1.93-2.02/1.41 [4-H_{ax}/4-NH/3-H_{eq}/3-H_{ax}], 7.50-7.52/6.48 [7-H_{Ar}/8-H_{Ar}], 8.41/5.11 [4-NH/4-H_{ax}]; HSQC [δ_H/δ_C]: 1.17/21.54 [2-CH₃/C-11], 2.02-1.93/1.41/36.53 [3-H_{eq}/3-H_{ax}/C-3], 3.59-3.51/45.89 [2-H_{ax}/C-2], 5.11/43.63 [4-H_{ax}/C-4], 6.48/112.36 [8-H_{Ar}/C-8], 7.50-7.52/129.77 [7-H_{Ar}/C-7], 7.53/128.47 [5-H_{Ar}/C-5], 8.25/161.27 [4-COH/C-13]; HMBC [δ_H/δ_C]: 1.17/36.53/45.89 [2-CH₃/C-3/C-2], 1.41/45.89/43.63/21.52 [3-H_{ax}/C-2/C-4/C-11], 2.02-1.93/43.63/119.50 [3-H_{eq}/C-4/C-9], 5.11/36.63 [4-H_{ax}/C-3], 6.48/119.55/116.56 [8-H_{Ar}/C-9/C-6], 6.57/149.52/119.55/112.36/45.89/36.53/21.54 [1-NH/C-10/C-9/C-8/C-2/C-3/C-11], 7.50-7.52/167.62/149.52/128.47/112.36 [7-H_{Ar}/C-14/C-10/C-5/C-8], 7.53/149.52/129.77/43.63 [5-H_{Ar}/C-10/C-7/C-4], 8.25/43.63 [4-COH/C-4], 8.41/161.27/43.63/36.53 [4-NH/C-13/C-4/C-3]; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 21.8 y 22.3 min, (dos diastereoisómeros con espectro de masas idéntico, r. d. 88: 12), m/z (%) = 190 (M⁺ - 44, 30), 161 (5) 145 (63), 130 (100), 103 (5), 77 (15); *Anal. Calculado para* C₁₂H₁₄N₂O₃ (234.25 g/mol): C, 61.53; H, 6.02; N, 11.96.



Cis-4-acetamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (3ba).

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.22 g (2.45 mmol) anilina **1a** y 0.43 g (5.14 mmol) de *N*-vinilacetamida **2b**. Después de 10 min. de agitación se adicionaron 0.45 g (10 % mol) de PMA; pasadas 6 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.30 g (1.47 mmol, 60 %) de un sólido blanco, R_f : 0.5 (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 127-130 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3347, 3255, 3070, 2962, 1635, 1496, 1311, 971, 755; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.12 (3H, d, J = 6.2 Hz, 2-CH₃), 1.38 (1H, q, J = 11.8 Hz, 3-H_{ax}), 1.88 (3H, s, 4-COCH₃), 1.95-1.89 (1H, m, 3-H_{eq}), 3.44-3.38 (1H, m, 2-H_{ax}), 5.02 (1H, ddd, J = 11.8, 8.9, 6.0 Hz, 4-H_{ax}), 5.66 (1H, s, 1-NH), 6.49-6.44 (2H, m, 7-H_{Ar}, 5-H_{Ar}), 6.92-6.86 (2H, m, 6-H_{Ar}, 8-H_{Ar}), 8.12 (1H, d, J = 8.9 Hz, 4-NH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.96 (+), 22.78 (+), 37.51 (-), 45.16 (+), 46.09 (+), 113.45 (+), 115.55 (+), 121.38, 126.66 (+), 127.44 (+), 145.77, 169.23; COSY [δ_H/δ_H]: 1.12/3.44-3.38 [2-CH₃/2-H_{ax}], 1.38/5.02/3.44-3.38/1.95-1.89 [3-H_{ax}/4-H_{ax}/2-H_{ax}/3-H_{eq}], 1.95-1.89/5.02/3.44-3.38/1.38 [3-H_{eq}/4-H_{ax}/2-H_{ax}/3-H_{ax}], 3.44-3.38/1.95-1.89/1.38/1.12 [2-H_{ax}/3-H_{eq}/3-H_{ax}/2-CH₃], 5.02/8.12/1.95/1.38-1.89 [4-H_{ax}/4-NH/3-H_{ax}/3-H_{eq}], 8.12/5.02 [4-NH/4-H_{ax}]; HSQC [δ_H/δ_C]: 1.12/21.96 [2-CH₃/C-11], 1.38/37.51 [3-H_{ax}/C-3], 1.88/22.78 [4-COCH₃/C-14], 1.95-1.89/37.51 [3-H_{eq}/C-3], 3.44-3.38/46.09 [2-H_{ax}/C-2], 5.02/45.16 [4-H_{ax}/C-4], 6.49-6.44/113.45,115.55 [7-H_{Ar},5-H_{Ar}/C-5,C-7], 6.92-6.86/127.44,126.66 [6-H_{Ar},8-H_{Ar}/C-8,C-6]; HMBC [δ_H/δ_C]: 1.12/46.09/37.51 [2-CH₃/C-2/C-3], 1.38/46.09/45.16/21.96 [3-H_{ax}/C-2/C-4/C-11], 1.88/169.23 [4-COCH₃/C-13], 1.95-1.89/121.38/45.16 [3-H_{eq}/C-9/C-4], 5.66/121.38/113.45/37.51 [1-NH/C-9/C-8/C-3], 6.49-6.44/121.38/115.55,113.45 [7-H_{Ar},5-H_{Ar}/C-9/C-6,C-8], 6.92-6.86/127.44,126.66/145.77/45.16 [6-H_{Ar},8-H_{Ar}/C-7,C-5/C-10/C-4], 8.12/169.23 [4-NH/C-13]; CG-EM (IE, 70

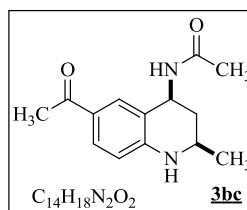
eV): $t_R = 16.7$ min, m/z (%) = 204 (M^+ , 25), 187 (2), 173 (2), 161 (5), 114 (60), 130 (100), 77 (5); *Anal. Calculado para* $C_{12}H_{16}N_2O$ (204.27 g/mol): C, 70.56; H, 7.90; N, 13.71.



Cis-4-acetamidil-2-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

(3bb).

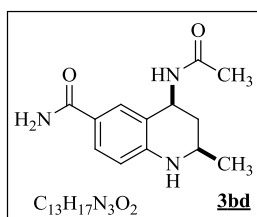
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.26 g (2.13 mmol) *p*-metoxianilina **1b** y 0.38 g (4.48 mmol) de *N*-vinilacetamida **2b**. Después de 10 min. de agitación se adicionaron 0.39 g (10 % mol) de PMA; pasadas 8 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.25 g (1.07 mmol, 50 %) de un sólido blanco, R_f : 0.3 (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); Pf.: 155-158 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3378, 3286, 2962, 1727, 1635, 1542, 1295, 1234, 1157, 1033, 817; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.10 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, 2- CH_3), 1.36 (1H, q, $J = 11.7$ Hz, 3- H_{ax}), 1.89 (3H, s, 6-COCH $_3$), 1.96-1.90 (1H, m, 3- H_{eq}), 3.30-3.37 (1H, m, 2- H_{ax}), 3.60 (3H, s, 6-OCH $_3$), 5.05-4.98 (1H, m, 4- H_{ax}), 5.28 (1H, s, 1-NH), 6.43 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 8- H_{Ar}), 6.51 (1H, s, 5- H_{Ar}), 6.58 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 7- H_{Ar}), 8.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 4-NH); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 22.03 (+), 22.76 (+), 37.73 (-), 45.43 (+), 46.41 (+), 55.39 (+), 112.41 (+), 113.61 (+), 114.64 (+), 122.66, 140.10, 150.67, 169.28; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 20.7$ min, m/z (%) = 234 (M^+ , 25), 219 (2), 203 (2), 174 (55), 160 (100), 77 (3); *Anal. Calculado para* $C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234.29 g/mol): C, 66.64; H, 7.74; N, 11.96.



Cis-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

(3bc). Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.27 g (2.03 mmol) 4-aminoacetofenona **1c** y 0.34 g (4.06 mmol) de *N*-vinilacetamida **2b**. Después de 10 min. de agitación se adicionaron 0.37 g (10 % mol) PMA; pasadas 3 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.46 g (1.87 mmol, 92 %) de un sólido beige, R_f : 0.5 (acetato de etilo); Pf.: 225-228 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3363, 3239, 3070, 1635, 1589, 1434, 1280, 817; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.17 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 2- CH_3), 1.38 (1H, q, $J = 11.5$ Hz, 3- H_{ax}), 1.94 (3H, s, 4-COCH $_3$), 2.02-1.96 (1H, m, 3- H_{eq}), 2.35 (3H, s, 6-COCH $_3$), 3.55 (1H, dqd, $J = 11.5, 6.3, 2.6$ Hz, 2- H_{ax}), 5.02 (1H, ddd, $J = 11.5, 8.8, 5.4$ Hz, 4- H_{ax}), 6.48 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 8- H_{Ar}), 6.73 (1H, s, 1-NH), 7.52 (1H, s, 5- H_{Ar}), 7.55 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 7- H_{Ar}), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 4-NH); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21.50 (+), 22.80 (+), 25.85 (+), 36.63 (-), 44.94 (+), 45.95 (+), 112.03 (+), 120.20, 124.40, 127.25 (+), 129.32 (+), 149.92, 169.41, 194.87; COSY [δ_H/δ_H]: 1.17/3.55 [2- $CH_3/2-H_{ax}$], 1.38/5.02/2.02-1.96 [3- $H_{ax}/4-H_{ax}/3-H_{eq}$], 2.02-1.96/5.02/1.38 [3- $H_{eq}/4-H_{ax}/3-H_{ax}$], 3.55/2.02-1.96/1.38/1.17 [2- $H_{ax}/3-H_{eq}/3-H_{ax}/2-CH_3$], 5.02/2.02-1.96/1.38 [4- $H_{ax}/3-H_{eq}/3-H_{ax}$], 6.48/7.55 [8- $H_{Ar}/7-H_{Ar}$], 7.55/6.48 [7- $H_{Ar}/8-H_{Ar}$], 8.18/5.02 [4-NH/4- H_{ax}]; HSQC [δ_H/δ_C]: 1.17/21.50 [2- $CH_3/C-11$], 1.38/36.63 [3- $H_{ax}/C-3$], 1.94/22.80 [4-COCH $_3/C-14$], 2.02-1.96/36.63 [3- $H_{eq}/C-3$], 2.35/25.85 [6-COCH $_3/C-16$], 3.55/45.96 [2- $H_{ax}/C-2$], 5.02/44.94 [4- $H_{ax}/C-4$], 6.48/112.03 [8- $H_{Ar}/C-8$], 7.52/127.25 [5- $H_{Ar}/C-5$],

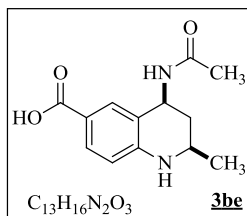
7.55/129.32 [7-H_{Ar}/C-7]; HMBC [δ_H/δ_C]: 1.17/45.96/36.63 [2-CH₃/C-2/C-3], 1.38/45.96/44.94/21.50 [3-H_{ax}/C-2/C-4/C-11], 1.94/169.42 [4-COCH₃/C-13], 2.02-1.96/44.94 [3-H_{eq}/C-4], 2.35/194.86/124.40 [6-COCH₃/C-12/C-6], 5.02/36.63/120.20 [4-H_{ax}/C-3/C-9], 6.48/124.40/120.20/44.94 [8-H_{Ar}/C-6/C-9/C-4], 6.73/149.92/120.20/112.03/45.96/36.63/21.50 [1-NH/C-10/C-9/C-8/C-2/C-3/C-11], 7.52/194.86/149.92/129.32/44.94 [5-H_{Ar}/C-12/C-10/C-7/C-4], 7.55/194.86/149.92/127.25 [7-H_{Ar}/C-12/C-10/C-5], 8.18/169.41/44.94 [4-NH/C-13/C-4]; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 24.3 min, m/z (%) = 246 (M⁺, 5), 231 (5), 215 (2), 203 (12), 186 (80), 172 (100), 77 (3); *Anal. Calculado para* C₁₄H₁₈N₂O₂ (246.30 g/mol): C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37.



Cis-4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (3bd).

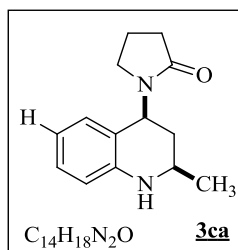
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.27 g (2.02 mmol) *p*-aminobenzamida **1d** y 0.34 g (4.25 mmol) de *N*-vinilacetamida **2b**. Después 10 min. de agitación se adicionaron 0.37 g (10 % mol) de PMA; pasadas 4 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.33 g (1.31 mmol, 65 %) de un sólido blanco, *R*_f: 0.4 (acetato de etilo); Pf.: 230-234 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3363, 3286, 2962, 2854, 1635, 1604, 1388, 1126, 833, 771; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.15 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, 2-CH₃), 1.36 (1H, q, *J* = 12.0 Hz, 3-H_{ax}), 1.93 (3H, s, 4-COCH₃), 1.97 (1H, ddd, *J* = 12.0, 5.5, 2.6 Hz, 3-H_{eq}), 3.49 (1H, dqd, *J* = 12.0, 6.3, 2.6 Hz, 2-H_{ax}), 5.02 (1H, ddd, *J* = 12.0, 9.0, 5.5 Hz, 4-H_{ax}), 6.27 (1H, br. s, 1-NH), 6.44 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 8-H_{Ar}), 6.88 (1H, s, 6-CONH₂), 7.48 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 7-H_{Ar}), 7.51 (1H, s, 5-H_{Ar}), 7.58 (1H, s, 6-CONH₂), 8.16 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, 4-NH); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21.73 (+), 22.95 (+), 37.17 (-), 45.13 (+), 45.95 (+), 112.08 (+), 120.15, 120.61, 126.84 (+), 127.44 (+), 148.33, 168.18, 169.38; COSY [δ_H/δ_H]: 1.15/6.27/3.49 [2-CH₃/1-NH/2-H_{ax}], 1.36/5.02/3.49/1.97 [3-H_{ax}/4-H_{ax}/2-H_{ax}/3-H_{eq}], 1.93/8.16/5.02 [4-COCH₃/4-NH/4-H_{ax}], 1.97/6.27/5.02/3.49/1.36 [3-H_{eq}/1-NH/4-H_{ax}/2-H_{ax}/3-H_{ax}], 3.49/6.27/1.97/1.36/1.15 [2-H_{ax}/1-NH/3-H_{eq}/3-H_{ax}/2-CH₃], 5.02/8.16/7.51/1.97/1.93/1.36 [4-H_{ax}/4-NH/5-H_{Ar}/4-COCH₃/3-H_{eq}/3-H_{ax}], 6.27/7.51/3.49/1.97/1.15 [1-NH/5-H_{Ar}/2-H_{ax}/3-H_{eq}/2-CH₃], 6.44/7.48 [8-H_{Ar}/7-H_{Ar}], 7.48/6.44 [7-H_{Ar}/8-H_{Ar}], 7.51/6.27/5.02 [5-H_{Ar}/1-NH/4-H_{ax}], 8.16/5.02/1.93 [4-NH/4-H_{ax}/4-COCH₃]; HSQC [δ_H/δ_C]: 1.15/21.73 [2-CH₃/C-11], 1.93/22.95 [4-COCH₃/C-14], 1.97/1.36/37.17 [3-H_{eq}/3-H_{ax}/C-3], 3.49/45.95 [2-H_{ax}/C-2], 5.02/45.05 [4-H_{ax}/C-4], 6.44/112.08 [8-H_{Ar}/C-8], 7.48/127.44 [7-H_{Ar}/C-7], 7.51/126.84 [5-H_{Ar}/C-5]; HMBC [δ_H/δ_C]: 1.15/45.95/37.17 [2-CH₃/C-2/C-3], 1.36/120.15/45.05/45.95/21.73 [3-H_{ax}/C-10/C-4/C-2/C-11], 1.93/169.38/120.15/45.05 [4-COCH₃/C-13/C-10/C-4], 1.97/120.15/45.95/45.05 [3-H_{eq}/C-10/C-2/C-4], 3.49/45.05/37.17/21.73 [2-H_{ax}/C-4/C-3/C-11], 5.02/169.38/148.33/120.15/37.17 [4-H_{ax}/C-13/C-6/C-10/C-3], 6.27/148.33/120.61/112.08/45.95/37.17/21.73 [1-NH/C-6/C-9/C-8/C-2/C-3/C-11], 6.44/168.18/127.44/120.61/45.05 [8-H_{Ar}/C-15/C-7/C-9/C-4], 7.48/168.18/148.33/126.84 [7-H_{Ar}/C-15/C-6/C-5], 7.51/168.18/148.33/127.44/45.05 [5-H_{Ar}/C-15/C-6/C-7/C-4], 7.58/168.18/148.33 [6-CONH₂/C-15/C-6], 8.16/169.38/120.15/45.05/22.95 [4-

NH/C-13/C-10/C-4/C-14]; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 28.2$ min, m/z (%) = 247 (M^+ , 5), 204 (5), 187 (70), 173 (100), 77 (4); *Anal. Calculado para* $C_{13}H_{17}N_3O_2$ (247.29 g/mol): C, 63.14; H, 6.93; N, 16.99.



Cis-4-acetamidil-6-carboxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3be).

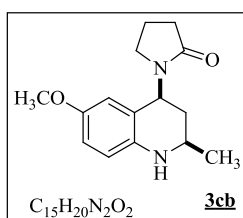
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.28 g (2.01 mmol) ácido 4-aminobenzoico **1e** y 0.36 g (4.23 mmol) de *N*-vinilacetamida **2b**. Después de 10 min. de agitación se adicionaron 0.37 g (10 % mol) de PMA; pasadas 6 horas de reacción, se extrajo (pH = 3) y purificó obteniendo 0.35 g (1.41 mmol, 70 %) de un sólido blanco, R_f : 0.4 (acetato de etilo); Pf.: 259-262 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3363, 3301, 3270, 2962, 2591, 1666, 1604, 1511, 1295, 833, 771; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 2- CH_3), 1.38 (1H, q, $J = 11.8$ Hz, 3- H_{ax}), 1.93 (3H, s, 4-COCH $_3$), 1.95-1.98 (1H, m, 3- H_{eq}), 3.53 (1H, dqd, $J = 11.8, 6.3, 2.5$ Hz, 2- H_{ax}), 5.01 (1H, dd, $J = 11.8, 9.0$ Hz, 4- H_{ax}), 6.47 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 8- H_{Ar}), 6.54 (1H, s, 1-NH), 7.50-7.52 (1H, m, 7- H_{Ar}), 7.52 (1H, s, 5- H_{Ar}), 8.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 4-NH), 11.9 (1H, br., s, 6-COOH); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21.63 (+), 22.86 (+), 36.77 (-), 44.99 (+), 46.03 (+), 112.34 (+), 116.54, 120.26, 128.55 (+), 129.72 (+), 149.60, 167.71, 169.48; COSY [δ_H/δ_H]: 1.16/3.53 [2- $CH_3/2-H_{ax}$], 1.38/5.01/3.53/1.95-1.98 [3- $H_{ax}/4-H_{ax}/2-H_{ax}/3-H_{eq}$], 1.95-1.98/5.01/3.53/1.38 [3- $H_{eq}/4-H_{ax}/2-H_{ax}/3-H_{ax}$], 3.53/1.95-198/1.38/1.16 [2- $H_{ax}/3-H_{eq}/3-H_{ax}/2-CH_3$], 5.01/8.21/ 1.95-198/1.38 [4- $H_{ax}/4-NH/3-H_{eq}/3-H_{ax}$], 6.47/7.50-7.52 [8- $H_{Ar}/7-H_{Ar}$], 6.54/1.95-1.98 [1-NH/3- H_{eq}], 7.50-7.52/6.47 [7- $H_{Ar}/8-H_{Ar}$], 7.52/5.01 [5- $H_{Ar}/4-H_{ax}$], 8.21/5.01 [4-NH/4- H_{ax}]; HSQC [δ_H/δ_C]: 1.16/21.64 [2- $CH_3/C-11$], 1.93/22.86 [4-COCH $_3/C-14$], 1.95-1.98/1.38 [3- $H_{eq}/3-H_{ax}/C-3$], 3.53/46.03 [2- $H_{ax}/C-2$], 5.01/44.99 [4- $H_{ax}/C-4$], 6.47/112.34 [8- $H_{Ar}/C-8$], 7.50-7.52/129.72 [7- $H_{Ar}/C-7$], 7.52/128.55 [5- $H_{Ar}/C-5$]; HMBC [δ_H/δ_C]: 1.16/46.03/36.77 [2- $CH_3/C-2/C-3$], 1.38/46.03/44.99/21.64 [3- $H_{ax}/C-2/C-4/C-11$], 1.93/169.48 [4-COCH $_3/C-13$], 1.95-1.98/44.99 [3- $H_{eq}/C-4$], 5.01/169.48/120.26/36.77 [4- $H_{ax}/C-13/C-10/C-3$], 6.47/167.71/128.55/120.26/116.55/44.99 [8- $H_{Ar}/C-15/C-5/C-10/C-6/C-4$], 6.54/149.60/ 128.55/120.26/112.43/46.03/36.77/21.64 [1-NH/C-9/C-5/C-10/C-8/C-2/C-3/C-11], 7.50-7.52/167.71/149.60/112.34 [7- $H_{Ar}/C-15/C-9/C-8$], 7.52/167.71/129.72/44.99 [5- $H_{Ar}/C-15/C-7/C-4$], 8.21/169.48/120.26/44.99/36.77 [4-NH/C-13/C-10/C-4/C-3]; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 17.6$ min, m/z (%) = 204 ($M^+ - 44$, 5), 161 (5), 144 (60), 130 (100), 77 (10); *Anal. Calculado para* $C_{13}H_{16}N_2O_3$ (248.28 g/mol): C, 62.89; H, 6.50; N, 11.28.



Cis-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3ca).

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.20 mL (2.17 mmol) anilina **1a** y 0.49 g (4.34 mmol) de *N*-

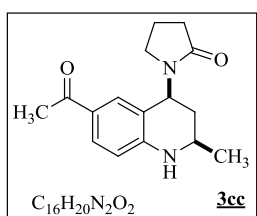
vinilpirrolidin-2-ona **2c**. Después de 10 min. de agitación se adicionaron 0.40 g (10 % mol) de PMA; pasadas 5 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.40 g (1.41 mmol, 80 %) de un sólido blanco, R_f : 0.3 (3:1, éter de petróleo/acetato de etilo); Pf.: 95-97 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3317, 3039, 2977, 2946, 2885, 1666, 1604, 1496, 1265, 755; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 1.15 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 2- CH_3), 1.62 (1H, q, $J = 11.8$ Hz, 3- H_{ax}), 1.75 (1H, ddd, $J = 11.8, 5.7, 2.1$ Hz, 3- H_{eq}), 1.96-1.87 (2H, m, 4'- H_a , 4'- H_b), 2.42-2.26 (2H, m, 3'- H_a , 3'- H_b), 2.95 (1H, dt, $J = 9.4, 6.7$ Hz, 5'- H_a), 3.19 (1H, dt, $J = 9.4, 7.2$ Hz, 5'- H_b), 3.48 (1H, dqd, $J = 11.8, 6.2, 2.1$ Hz, 2- H_{ax}), 5.27 (1H, dd, $J = 11.8, 5.7$ Hz, 4- H_{ax}), 5.72 (1H, s, 1-NH), 6.53-6.44 (2H, m, 6- H_{Ar} , 8- H_{Ar}), 6.62 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, 5- H_{Ar}), 6.91 (1H, td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 7- H_{Ar}); RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 17.80 (-), 21.88 (+), 30.84 (-), 33.75 (-), 41.63 (-), 46.15 (+), 47.49 (+), 113.99 (+), 115.81 (+), 117.82, 125.81 (+), 127.66 (+), 146.47, 174.68; COSY [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 3.19/2.95/1.96-1.87 [5'- H_b /5'- H_a /3'- H_a , 3'- H_b], 3.48/1.75/1.62/1.15 [2- H_{ax} /3- H_{eq} /3- H_{ax} /2- CH_3], 5.27/1.75/1.62 [4- H_{ax} /3- H_{eq} /3- H_{ax}], 6.91/ 6.53-6.44 [7- H_{Ar} /6- H_{Ar} ,8- H_{Ar}], HSQC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 1.15/21.88 [2- CH_3 /C-11], 1.62/33.75 [3- H_{ax} /C-3], 1.75/33.75 [3- H_{eq} /C-3], 1.96-1.87/17.80 [4'- H_a , 4'- H_b /C-15], 2.42-2.26/30.84 [3'- H_a , 3'- H_b /C-14], 2.95/41.63 [5'- H_a /C-16], 3.19/41.63 [5'- H_b /C-16], 3.48/46.15 [2- H_{ax} /C-2], 5.72/47.49 [4- H_{ax} /C-4], 6.53-6.44/115.81, 113.99 [6- H_{Ar} , 8- H_{Ar} /C-6, C-8], 6.62/125.81 [5- H_{Ar} /C-5], 6.91/127.66 [7- H_{Ar} /C-7]; HMBC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 1.15/146.47/46.15/33.75 [2- CH_3 /C-10/C-2/C-3], 1.62/ 117.82/47.49/46.15/21.88 [3- H_{ax} /C-9/C-4/C-2/C-11], 1.75/125.81/117.82/ 47.49/21.88/17.80 [3- H_{eq} /C-5/C-9/C-4/C-11/C-15], 1.96-1.87/174.68/41.63/ 33.75/30.84 [4'- H_a ,4'- H_b /C-13/C-16/C-3/C-14], 2.42-2.26/174.68/41.63/17.80 [3'- H_a , 3'- H_b /C-13/C-16/C-15], 2.95/174.68/30.84/17.80 [5'- H_a /C-13/C-14/C-15], 3.19/174.68/30.84/ 17.80 [5'- H_b /C-13/C-14/C-15], 5.27/117.82/41.63/33.75 [4- H_{ax} /C-9/C-16/C-3], 5.72/ 117.82/ 113.99/46.15/33.75/21.88 [1-NH/C-9/C-8/C-2/C-3/C-11], 6.53-6.44/127.66/ 117.82/ 115.81/113.99 [6- H_{Ar} ,8- H_{Ar} /C-7/C-9/C-6/C-8], 6.62/146.47/127.66/47.49 [5- H_{Ar} /C-10/C-7/C-4], 6.91/146.47/125.81/117.82/113.99 [7- H_{Ar} /C-10/C-5/C-9/C-8]; CG-EM (IE, 70 eV): $t_{\text{R}} = 21.1$ min, m/z (%) = 230 (M^+ , 8), 201 (4), 144 (52), 130 (100), 77 (10); Anal. Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (230.31 g/mol): C, 73.01; H, 7.88; N, 12.16.



Cis-2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (3cb**).**

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.24 g (1.92 mmol) *p*-metoxianilina **1b** y 0.44 g (4.03 mmol) de *N*-vinilpirrolidin-2-ona **2c**. Después de 10 min. de agitación se adicionaron 0.35 g (10 % mol) de PMA; pasadas 5 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.40 g (1.41 mmol, 80 %) de un sólido cristalino marrón, R_f : 0.4 (2:1 acetato de etilo/éter de petróleo); IR (KBr, cm^{-1}): 3332, 2962, 1666, 1496, 1434, 1280, 1033, 817; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 1.13 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 2- CH_3), 1.60 (1H, q, $J = 11.9$ Hz, 3- H_{ax}), 1.73 (1H, ddd, $J = 11.9, 6.1, 1.80$ Hz, 3- H_{eq}), 1.96-1.88 (2H, m, 4'- H_a , 4'- H_b), 2.43-2.26 (2H, m, 3'- H_a , 3'- H_b), 2.95 (1H, dt, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 5'- H_a),

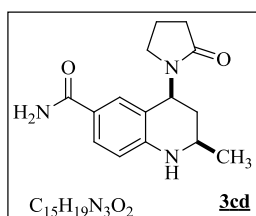
3.23-3.15 (1H, m, $J = 9.6, 7.4$ Hz, 5'-H_b), 3.42-3.34 (1H, m, 2-H_{ax}), 3.59 (3H, s, 6-OCH₃), 5.27 (1H, dd, $J = 11.9, 6.1$ Hz, 4-H_{ax}), 5.31 (1H, s, 1-NH), 6.22 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, 5-H_{Ar}), 6.47 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 8-H_{Ar}), 6.59 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 7-H_{Ar}); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 17.87 (-), 21.93 (+), 30.84 (-), 33.88 (-), 41.74 (-), 46.49 (+), 47.72 (+), 55.33 (+), 111.22 (+), 113.92 (+), 115.30 (+), 119.22, 140.77, 150.93, 174.72; COSY [δ_H/δ_H]: 1.13/3,42-3.34 [2-CH₃/2-H_{ax}], 1.60/5.27/1.73 [3-H_{ax}/4-H_{ax}/3-H_{eq}], 1.73/5.27/1.60 [3-H_{eq}/4-H_{ax}/3-H_{ax}], 1.96-1.88/3.23-3.15/2.95/2.43-2.26 [4'-H_a, 4'-H_b/5'-H_b/5'-H_a/3'-H_a, 3'-H_b], 2.43-2.26/1.96-1.88 [3'-H_a, 3'-H_b/4'-H_a, 4'-H_b], 2.95/3.19/1.96-1.88 [5'-H_a/5'-H_b/4'-H_a, 4'-H_b], 3.23-3.15/2.95/1.96-1.88 [5'-H_b/5'-H_a/4'-H_a, 4'-H_b], 3.42-3.34/1.60/1.13 [2-H_{ax}/3-H_{ax}/2-CH₃], 5.27/1.73/1.60 [4-H_{ax}/3-H_{eq}/3-H_{ax}], 6.22/6.59 [5-H_{Ar}/7-H_{Ar}], 6.47/6.59 [8-H_{Ar}/7-H_{Ar}], 6.59/6.47/6.22 [7-H_{Ar}/8-H_{Ar}/5-H_{Ar}]; HSQC [δ_H/δ_C]: 1.13/21.93 [2-CH₃/C-11], 1.73/1.60/33.88 [3-H_{eq}/3-H_{ax}/C-3], 1.96-1.88/17.87 [4'-H_a, 4'-H_b/C-15], 2.43-2.26/30.84 [3'-H_a, 3'-H_b/C-14], 3.23-3.15/2.95/41.74 [5'-H_b/5'-H_a/C-16], 3.42-3.34/46.49 [2-H_{ax}/C-2], 3.59/55.33 [6-OCH₃/C-18], 5.27/47.72 [4-H_{ax}/C-4], 6.22/111.22 [5-H_{Ar}/C-5], 6.47/115.30 [8-H_{Ar}/C-8], 6.59/113.92 [7-H_{Ar}/C-7]; HMBC [δ_H/δ_C]: 1.13/46.49/33.88 [2-CH₃/C-2/C-3], 1.73,1.60/ 47.72/46.49/21.93 [3-H_{eq}, 3-H_{eq}/C-4/C-2/C-11], 1.96-1.88/30.84/41.74/174.72 [4'-H_a, 4'-H_b/C-14/C-16/C-13], 2.43-2.26/17.87/41.74/174.70 [3'-H_a, 3'-H_b/C-15/C-16/C-13], 3.23-3.15,2.95/17.87/30.84/174.72 [5'-H_b, 5'-H_b/C-15/C-14/C-13], 3.59/150.93 [6-OCH₃/C-6], 5.27/174.72/140.77/119.22/111.22/41.74/33.88 [4-H_{ax}/C-13/C-10/C-9/C-5/C-16/C-3], 5.31/119.22/33.88 [1-NH/C-9/C-3], 6.22/47.72/113.92/119.22/140.77/150.93 [5-H_{Ar}/C-4/C-7/C-9/C-10/C-6], 6.47/47.72/111.22/119.22/140.77/150.93 [8-H_{Ar}/C-4/C-5/C-9/C-10/C-6], 6.59/111.22/119.22/140.77/150.93 [7-H_{Ar}/C-5/C-9/C-10/C-6]; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 23.2 min, *m/z* (%) = 260 (M⁺, 45), 245 (3), 175 (20), 174 (60), 160 (100), 77 (4); *Anal. Calculado para* C₁₅H₂₀N₂O₂ (260.33 g/mol): C, 69.20; H, 7.74; N, 10.76.



Cis-6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (3cc).

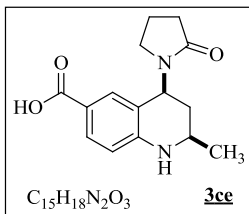
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.74 g (5.51 mmol) de 4-aminoacetofenona **1c** y 1.25 g (11.57 mmol) de *N*-vinilpirrolidin-2-ona **2c**. Después de 10 min. de agitación se adicionaron 1.0 g (10 % mol) de PMA; pasadas 4 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 1.1 g (4.41 mmol, 80 %) de un sólido blanco, *R*_f: 0.4 (4:1 acetato de etilo/éter de petróleo); Pf.: 165-167 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3332, 2962, 2915, 2885, 1681, 1573, 1434, 956, 833; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.19 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 2-CH₃), 1.63 (1H, q, $J = 11.9$ Hz, 3-H_{ax}), 1.81 (1H, ddd, $J = 11.9, 5.2, 2.3$ Hz, 3-H_{eq}), 2.02-1.89 (2H, m, 4'-H_a, 4'-H_b), 2.36 (3H, s, 6-COCH₃), 2.41-2.34 (2H, m, 3'-H_a, 3'-H_b), 3.03-2.96 (1H, m, 5'-H_a), 3.26-3.19 (1H, m, 5'-H_b), 3.61 (1H, ddd, $J = 11.9, 6.3, 2.3$ Hz, 2-H_{ax}), 5.25 (1H, dd, $J = 11.9, 5.2$ Hz, 4-H_{ax}), 6.53 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 8-H_{Ar}), 6.77 (1H, s, 1-NH), 7.21 (1H, s, 5-H_{Ar}), 7.57 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 7-H_{Ar}); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18.09 (-), 21.41 (+), 25.91 (+), 30.84 (-), 33.08 (-), 41.66

(+), 45.98 (+), 47.17 (+), 112.55 (+), 116.76, 124.60, 126.35 (+), 129.46 (+), 150.57, 174.81, 194.92; COSY [δ_H/δ_H]: 1.19/3.61 [2-CH₃/2-H_{ax}], 1.63/5.25/3.61/1.81 [3-H_{ax}/4-H_{ax}/2-H_{ax}/3-H_{eq}], 1.81/5.25/3.61/1.63 [3-H_{eq}/4-H_{ax}/2-H_{ax}/3-H_{ax}], 2.02-1.89/3.26-3.19/3.03-2.96/2.41-2.34 [4'-H_a,4'-H_b/5'-H_b/5'-H_a/3'-H_a,3'-H_b], 2.41-2.34/2.02-1.89 [3'-H_a,3'-H_b/4'-H_a,4'-H_b], 3.03-2.96/3.26-3.19/2.02-1.89 [5'-H_a/5'-H_b/4'-H_a,4'-H_b], 3.26-3.19/3.03-2.96/2.02-1.89 [5'-H_b/5'-H_a/4'-H_a,4'-H_b], 3.61/1.81/1.63/1.19 [2-H_{ax}/3-H_{eq}/3-H_{ax}/2-CH₃], 5.25/1.81/1.63 [4-H_{ax}/3-H_{eq}/3-H_{ax}], 6.53/7.57 [8-H_{Ar}/7-H_{Ar}], 7.21/7.57 [5-H_{Ar}/7-H_{Ar}], 7.57/7.21/6.53 [7-H_{Ar}/5-H_{Ar}/8-H_{Ar}]; HSQC [δ_H/δ_C]: 1.19/21.41 [2-CH₃/C-11], 1.81/1.63/33.08 [3-H_{eq}/3-H_{ax}/C-3], 2.02-1.89/18.09 [4'-H_a,4'-H_b/C-15], 2.36/25.91 [6-COCH₃/C-18], 3.26-3.19, 3.03-2.96/41.66 [5'-H_b, 5'-H_a/C-16], 3.61/45.98 [2-H_{ax}/C-2], 5.25/47.17 [4-H_{ax}/C-4], 6.53/112.55 [8-H_{Ar}/C-8], 7.21/126.35 [5-H_{Ar}/C-5], 7.57/129.46 [7-H_{Ar}/C-7]; HMBC [δ_H/δ_C]: 1.19/47.17/45.98/33.08/30.84 [2-CH₃/C-4/C-2/C-3/C-14], 1.63/47.17/45.98/21.41 [3-H_{ax}/C-4/C-2/C-11], 1.81/47.17/45.98 [3-H_{eq}/C-4/C-2], 2.02-1.89/174.81/41.66/30.84 [4'-H_a,4'-H_b/C-13/C-16/C-14], 2.36/194.92 [6-COCH₃/C-17], 2.41-2.34/174.81/41.66/18.09 [3'-H_a,3'-H_b/C-13/C-16/C-15], 3.26-3.19,3.03-2.96/174.81/30.84/18.09 [5'-H_b,5'-H_a/C-13/C-14/C-15], 5.25/174.81/116.76/41.66/33.08 [4-H_{ax}/C-13/C-9/C-16/C-3], 6.53/124.60/116.76/47.17 [8-H_{Ar}/C-10/C-9/C-4], 6.77/116.76/112.55/45.98/33.08/21.41 [1-NH/C-9/C-8/C-2/C-3/C-11], 7.21/194.92/150.57/129.60/47.17 [5-H_{Ar}/C-17/C-6/C-7/C-4], 7.57/194.92/150.57/126.35 [7-H_{Ar}/C-17/C-6/C-5]; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 26.3 min, m/z (%) = 272 (M⁺,5), 257 (3), 243(3), 187 (65), 172 (100); *Anal. Calculado para C₁₆H₂₀N₂O₂ (272.34): C, 70.56; H, 7.40; N, 10.29.*



Cis-6-carbamoyl-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3cd).

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.25 g (1.83 mmol) de 4-aminobenzamida **1d** y 0.42 g (3.84 mmol) de *N*-vinilpirrolidin-2-ona **2c**. Después de 10 min. de agitación se adicionaron 0.33 g (10 % mol) de PMA; pasadas 5 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.38 g (1.39 mmol, 76 %) de un sólido blanco, *R*_f: 0.3 (acetato de etilo); Pf.: 278-280 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3347, 3178, 2962, 1666, 1604, 1388, 771; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.17 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, 2-CH₃), 1.68-1.55 (1H, m, 3-H_{ax}), 1.99-1.88 (1H, m, 3-H_{eq}), 2.00-1.85 (2H, m, 4'-H_a, 4'-H_b), 2.44-2.27 (2H, m, 3'-H_a, 3'-H_b), 3.06-2.88 (1H, m, 5'-H_a), 3.23-3.11 (1H, m, 5'-H_b), 3.64-3.48 (1H, m, 2-H_{ax}), 5.33-5.15 (1H, m, 4-H_{ax}), 6.30 (1H, s, 6-CONH₂), 6.40 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H_{Ar}), 6.90 (1H, s, 1-NH), 7.23 (1H, s, 6-CONH₂), 7.51 (1H, s, 5-H_{Ar}), 7.63 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 7-H_{Ar}); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 17.91 (-), 21.62 (+), 30.94 (-), 33.44 (-), 41.65 (-), 45.99 (+), 47.30 (+), 112.70 (+), 116.75, 120.85, 125.84 (+), 127.80 (+), 148.98, 168.01, 174.80; CG-EM (IE, 70 eV): t_R = 30.6 min, m/z (%) = 273 (M⁺,10), 256 (3), 228 (5), 188 (70), 187 (68), 174 (8), 173 (100), 77 (5); *Anal. Calculado para C₁₅H₁₉N₃O₂ (273.33 g/mol): C, 65.91; H, 7.01; N, 15.37.*

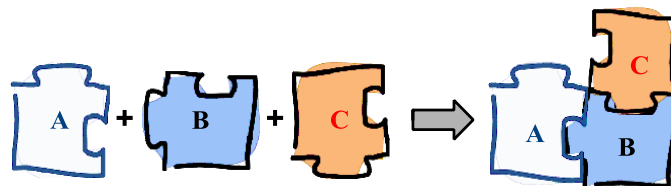


Cis-6-carboxy-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3ce).

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.5 g (3.64 mmol) de ácido 4-aminobenzoico **1e** y 0.83 g (7.64 mmol) de *N*-vinilpirrolidin-2-ona **2c**. Después de 10 minutos de agitación se adicionaron 0.65 g (10 % mol) de PMA; pasadas 5 h de reacción, se extrajo y purificó obteniendo 0.72 g (2.62 mmol, 72 %) de un sólido blanco, R_f : 0.3 (4:1, acetato de etilo/metanol); Pf.: 233-237 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3347, 2962, 2854, 1697, 1635, 1527, 1326, 1172, 771; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.18 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, 2-CH $_3$), 1.63 (1H, q, $J = 12.0$ Hz, 3-H $_{ax}$), 1.79 (1H, ddd, $J = 12.0, 4.7, 2.6$ Hz, 3-H $_{eq}$), 2.00-1.89 (2H, m, 4'-H $_a$, 4'-H $_b$), 2.38-2.34 (2H, m, 3'-H $_a$, 3'-H $_b$), 2.98 (1H, td, $J = 8.3, 4.5$ Hz, 5'-H $_a$), 3.26-3.19 (1H, m, 5'-H $_b$), 3.62-3.54 (1H, m, 2-H $_{ax}$), 5.25 (1H, dd, $J = 12.0, 4.7$ Hz, 4-H $_{ax}$), 6.52 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 8-H $_{Ar}$), 6.59 (1H, s, 1-NH), 7.22 (1H, s, 5-H $_{Ar}$), 7.51 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 7-H $_{Ar}$), 12.04 (1H, s, 6-COOH); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 18.04 (-), 21.50, 30.84 (-), 33.14 (-), 41.70 (-), 46.00 (+), 47.23 (+), 112.82 (+), 116.79, 127.53 (+), 129.84 (+), 150.1, 150.23, 167.56, 174.78; COSY [δ_H/δ_H]: 1.18/3.62-3.54 [2-CH $_3$ /2-H $_{ax}$], 1.63/5.25/3.62-3.54/1.79 [3-H $_{ax}$ /4-H $_{ax}$ /2-H $_{ax}$ /3-H $_{eq}$], 1.79/5.25/3.62-3.54/1.63 [3-H $_{eq}$ /4-H $_{ax}$ /2-H $_{ax}$ /3-H $_{ax}$], 2.00-1.89/3.26-3.19/2.98-2.38-2.34 [4'-H $_a$, 4'-H $_b$ /5'-H $_b$ /5'-H $_a$ /3'-H $_a$, 3'-H $_b$], 2.38-2.34/2.00-1.89 [3'-H $_a$, 3'-H $_b$ /4'-H $_a$, 4'-H $_b$], 2.98/3.26-3.19/2.00-1.89 [5'-H $_a$ /5'-H $_b$ /4'-H $_a$, 4'-H $_b$], 3.26-3.19/2.98/2.00-1.89 [5'-H $_b$ /5'-H $_a$ /4'-H $_a$, 4'-H $_b$], 3.62-3.54/1.79/1.63/1.18 [2-H $_{ax}$ /3-H $_{eq}$ /3-H $_{ax}$ /2-CH $_3$], 5.25/1.79/1.63 [4-H $_{ax}$ /3-H $_{eq}$ /3-H $_{ax}$], 6.52/7.51 [8-H $_{Ar}$ /7-H $_{Ar}$], 7.51/6.52 [7-H $_{Ar}$ /8-H $_{Ar}$]; HSQC [δ_H/δ_C]: 1.18/21.50 [2-CH $_3$ /C-11], 1.79, 1.63/33.14 [3-H $_{eq}$, 3-H $_{ax}$ /C-3], 2.00-1.89/18.04 [4'-H $_a$, 4'-H $_b$ /C-15], 2.38-2.34/30.84 [3'-H $_a$, 3'-H $_b$ /C-14], 3.26-3.19, 2.98/41.70 [5'-H $_b$, 5'-H $_b$ /C-16], 3.62-3.54/46.00 [2-H $_{ax}$ /C-2], 5.25/47.23 [4-H $_{ax}$ /C-4], 6.52/112.82 [8-H $_{Ar}$ /C-8], 7.22/127.53 [5-H $_{Ar}$ /C-5], 7.51/129.84 [7-H $_{Ar}$ /C-7]; HMBC [δ_H/δ_C]: 1.18/46.00/33.14 [2-CH $_3$ /C-2/C-3], 1.63/46.00/47.23/21.50 [3-H $_{ax}$ /C-2/C-4/C-11], 1.79/47.23/46.00 [3-H $_{eq}$ /C-4/C-2], 2.00-1.89/174.78/41.70/30.84 [4'-H $_a$, 4'-H $_b$ /C-13/C-16/C-14], 2.38-2.34/174.78/41.70/18.04 [3'-H $_a$, 3'-H $_b$ /C-13/C-16/C-15], 3.26-3.19, 2.98/174.78/18.04 [5'-H $_b$, 5'-H $_a$ /C-13/C-15], 5.25/116.79/33.14 [4-H $_{ax}$ /C-9/C-3], 6.52/129.84/116.79 [8-H $_{Ar}$ /C-7/C-9], 6.59/116.79/112.82/46.00/33.14/21.50 [1-NH/C-9/C-8/C-2/C-3/C-11], 7.22/167.56/150.23/129.84/47.23 [5-H $_{Ar}$ /C-17/C-6/C-7/C-4], 7.51/167.56/150.23/127.53/112.82 [7-H $_{Ar}$ /C-17/C-6/C-5/C-8]; CG-EM (IE, 70 eV): $t_R = 24.9$ min, m/z (%) = 230 ($M^{+} - 44$, 30), 201 (10), 159 (5), 145 (70), 130 (100), 103 (8), 77 (12); Anal. Calculado para $C_{15}H_{18}N_2O_3$ (274,32 g/mol): C, 65.68; H, 6.61; N, 10.21.

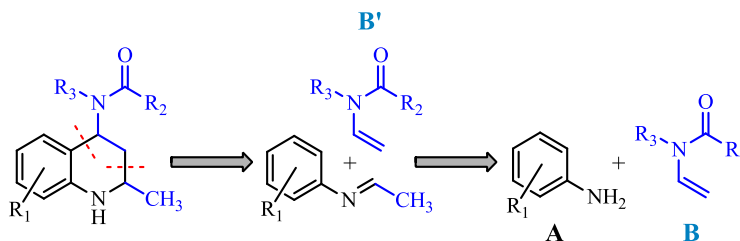
4. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El diseño y síntesis de compuestos estructuralmente diversos representa una herramienta enorme en el descubrimiento de pequeñas moléculas con propiedades deseadas como catalizadores, reactivos para síntesis e investigaciones biológicas, al igual que nuevos fármacos. Diversas metodologías permiten el acceso fácil y efectivo a un gran número de compuestos (librerías). Sin embargo, es la química combinatoria y la implementación de RMCs las que forjan un cambio importante respecto al objetivo tradicional de la química orgánica. Estas brindan la posibilidad del descubrimiento y optimización de compuestos candidatos líderes a fármacos, permitiendo estudiar la relación estructura-actividad hacia la obtención de nuevos “hits”. El interés científico por las RMCs nace de la posibilidad de guiar la química orientada a la diversidad hacia la construcción de moléculas complejas por la simple incorporación, de manera rápida y eficiente, de tres o más componentes en un mismo producto aplicando la economía atómica (esquema 17).



Esquema 17. Representación esquemática de una reacción de 3 componentes.

Con el propósito de evaluar el concepto de la química combinatoria en fase líquida aplicada a la síntesis de nuevas 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (THQs), se planteó la utilización de anilinas y enamidas que permitirían la construcción del núcleo de interés envolviendo una RMC (esquema 18).



Esquema 18. Estrategia sintética para acceder a las nuevas 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas.

En esta RMC los sustratos son combinados en un mismo recipiente, “one pot”, generando un producto que contiene esencialmente todos los átomos de los materiales de partida. Conjuntamente esta reacción pertenece a una subclase de las RMC designadas como **ABB'**.⁶¹ En estas reacciones se introduce en el producto final una molécula del compuesto

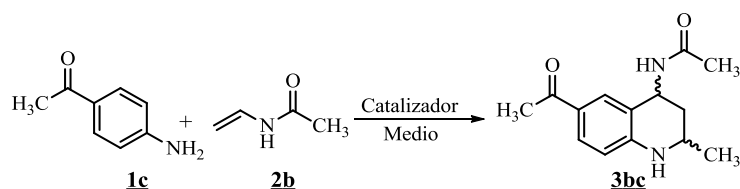
⁶¹ Tejedor, D.; García-Tellado, F. Chemo-differentiating ABB' multicomponent reactions. Privileged building blocks. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 484-491.

A y dos moléculas del compuesto **B** de un modo *quimio-diferenciado*, es decir que el compuesto **B** es enlazado de dos distintas maneras, **B** y **B'**. De este modo se incorpora diversidad estructural y complejidad solamente mezclando dos compuestos simples, asegurando que cada función incorporada en el producto final es químicamente diferente.

4.1 Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de las nuevas 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas. Influencia del tipo de catalizador y medio de reacción

En la actualidad existen pocos sistemas catalíticos efectivos para la construcción de tetrahydroquinolinas a partir de procesos tipo dominó; muchos de estos sistemas implican el uso de catalizadores como triflato de disprosio ($\text{Dy}(\text{OTf})_3$),⁶² tricloruro de indio (InCl_3),⁶³ ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH),⁶⁴ y yodo elemental (I_2).⁶⁵ Todos ellos tienen características comunes, son costosos, tóxicos (especialmente para el medio ambiente) e irritantes, además requieren del uso de solventes anhidros. Aparte del uso de la superficie de la montmorillonita KSF para la generación de las THQs a partir de arilaminas primarias y éteres cíclicos como el 3,4-dihidro-2*H*-pirano (DHP) o 2,3-dihidrofurano (DHF), no hay ejemplos de catalizadores adecuados para aplicaciones industriales.

Como punto de partida para la selección del catalizador y las condiciones óptimas de reacción, se tomó la reacción entre la 4-aminoacetofenona **1c** y la *N*-vinilacetamida **2b** como sistema modelo, utilizando una relación molar 1:2, respectivamente (esquema 19).



Esquema 19. Reacción modelo para la evaluación de los diversos sistemas catalíticos.

⁶² Batey, R.; Powell, D.; Acton, A.; Lough, A. Dysprosium(III) catalyzed formation of hexahydrofuro [3,2-*c*] quinolines via 2:1 coupling of dihydrofuran with substituted anilines. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 7935-7939.

⁶³ Varma, P.; Srinivasa, A.; Mahadevan, K. Efficient $\text{InCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ -catalyzed one-pot stereoselective synthesis of *cis*-2-methyl-4-amido-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives. *Synth. Commun.*, **2011**, *41*, 2186-2194.

⁶⁴ Liu, H.; Liu, F.; Zou, D.; Dai, G. Asymmetric synthesis of novel tetrahydroquinoline derivatives with a sugar building block and their bioactivities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 1821-1824.

⁶⁵ Lin, X.; Cui, S.; Wang, Y. A highly efficient synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines by molecular iodine-catalyzed domino reaction of anilines with cyclic enol ethers. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4509-4512.

En la tabla 4 se presenta los resultados obtenidos. Inicialmente no se logró la conversión total con el uso de ácido ftálico y metanol (entrada 1 y 2), un promotor económico y versátil, utilizado en investigaciones anteriores en nuestro grupo de investigación.⁶⁶

El potencial sintético de las reacciones que implican transferencia individual de electrones o *single electron transfer reactions (SETR)* en la generación de enlaces C-C y C-heteroátomo, constituye una poderosa herramienta en la síntesis de heterociclos. Dentro de la familia de los lantánidos, el Cerio y sus sales tienen la propiedad (única entre este grupo) de participar en *SETR* debido a la capacidad de existir en dos estados de oxidación adyacentes (Ce^{3+} - Ce^{4+}) altamente estables, dada la presencia de orbitales f vacíos en la especie susceptible a reducirse ($Ce^{4+} = [Xe] 4f^0$). Por tanto, es calificado como un agente oxidante eficiente, comparado con otros cationes; incluso es considerado químicamente superior en muchos aspectos al triacetato de manganeso, reactivo utilizado ampliamente en la generación de radicales y cationes-radicales.⁶⁷ Es así como se implementó la utilización de CAN, $[(NH_4)_2Ce(NO_3)_6]$, nitrato cérico amónico (IV) en el estudio en cuestión, obteniendo un 92 % de la respectiva THQ **3bc** en tan solo 30 min. utilizando como solvente acetonitrilo (MeCN) a temperatura ambiente (tabla 4, entrada 3).

Tabla 4. Resultados de los sistemas catalíticos evaluados en la síntesis de la 4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3bc**.

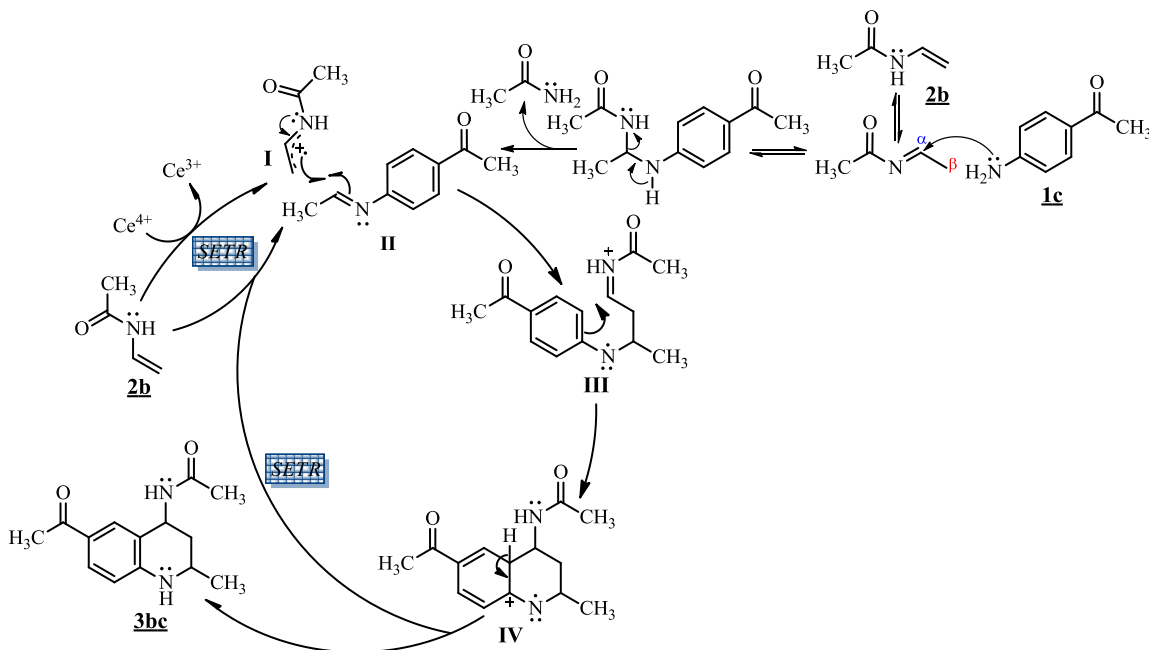
Entrada	Medio	Catalizador		Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rto. (%)
1	MeOH	Ácido	50 % mol	50	8	42
2	MeOH	Ftálico	100 % mol	50		52
3	MeCN	CAN	10 % mol	t.a.	0.5	92
4	MeCN	$Ce(SO_4)_2$	10 % mol	60	3	67
5	MeCN	PMA	10 % mol	t.a.	1	92
6	MeCN	APM	10% mol	t.a.	4	NR*
7	MeCN	PMA/SiO ₂ (10 % p/p)	50 % p/p	60	4	50
8	MeCN		Recuperado	60	4	30
9	PEG-SO ₃ H	-		t.a.	2	5
10				60	3	
11	SDS/H ⁺ /H ₂ O	-		t.a.	2	46
12	SDS/H ⁺ /H ₂ O	PMA	10 % mol	t.a.	4	63
13		CAN	10 % mol	t.a.	4	51

* NR: no reacciona.

⁶⁶ Kouznetsov, V. V.; Merchan Arenas, D. R.; Ortiz, C.; Meléndez Gómez, C. M. Inexpensive phthalic acid promoted domino Povarov reaction between anilines and *N*-vinylamides: an efficient preparation of privileged 4-substituted 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline scaffolds. *Synthesis*, **2011**, *24*, 4011-4016.

⁶⁷ Nair, V.; Mathew, J.; Radhakrishnan, K. V. Oxidative addition of 1,3-dicarbonyl compounds to alkenes mediated by Cerium(IV) ammonium nitrate and manganese(III) acetate: a comparative study. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1996**, *1*, 1487-1490.

Respecto al mecanismo de reacción, diversas investigaciones postulan la generación de radicales debido al gran potencial de reducción del Ce (IV) (1.61 V vs ESH)⁶⁸; de acuerdo con lo anterior se plantea que el CAN actúa como iniciador de la reacción oxidando una primera molécula de *N*-vinilacetamida (**2b**) mediante una *SETR*, formando el catión-radical **I**, esquema 20.⁶⁹ Este adiciona de forma regioselectiva su carbono terminal a la respectiva imina **II**, formada a partir de la adición/eliminación de la arilamina sobre el carbono α del enlace doble de una segunda molécula de **2b**, generando así el catión-radical **III**.⁷⁰ Debido al gran carácter electrofílico del catión-radical **III**, el cierre del ciclo se llevaría a cabo mediante una sustitución electrofílica aromática intramolecular, formando así el catión-radical **IV**. Esta suposición es validada por el estudio teórico y experimental de Zhang y col. en el cual cationes *N*-aciliminium **57** generados en medio ácido reaccionan con arenos tanto activados como desactivados (esquema 21).^{71,72} Una segunda *SETR*, que permitiría la generación del producto final **3bc**, ocurriría entre el catión-radical **IV** y una molécula de **2b** que es oxidada produciendo la especie **I**, propagado así la reacción en cadena mediada por radicales.



Esquema 20. Mecanismo propuesto para la generación de **3bc** mediado por radicales.

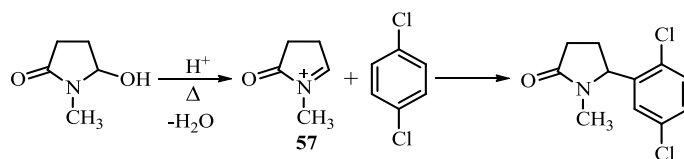
⁶⁸ Al-Ekabi, H.; Mayo, P. D. Surface photochemistry: the cds photoinduced dimerization of *N*-vinylcarbazole. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6277-6284.

⁶⁹ Han, B.; Jia, X.; Jin, X.; Zhou, Y.; Yang, L.; Liu, Z.; Yu, W. A CAN-initiated aza-Diels–Alder reaction for a facile synthesis of 4-amido-*N*-yl tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3545-3547.

⁷⁰ Lee, S.; Kadam, S. Mannich-type reactions of in situ generated *N*-acyliminium ions from α -amido *p*-tolylsulfones with silyl enolates". *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2011**, *32*, 3738-3742.

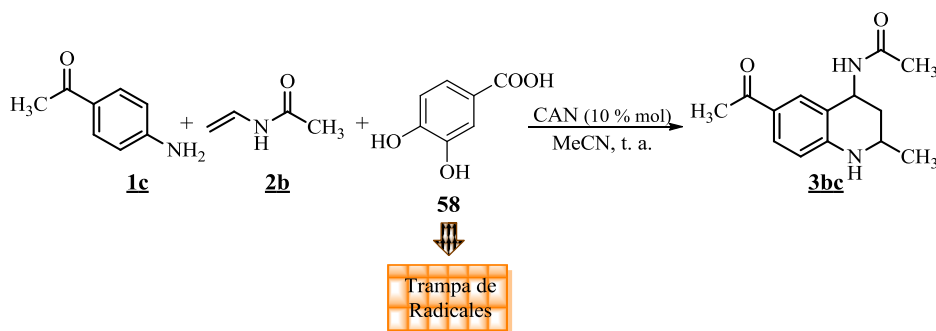
⁷¹ Zhang, Y.; Deschepper, D. J.; Gilbert, T. M.; Say, K. S.; Klump, D. A. Superacid promoted reactions of *N*-acyliminium salts and evidence for the involvement of superelectrophiles. *Chem. Commun.*, **2007**, *10*, 4032-4034.

⁷² Solingapuram, K.; Tokarz, M.; Malunchuk, A.; Zheng, C.; Gilbert, T.; Klumpp, D. *N*-Heterocyclic superelectrophiles and evidence for single electron transfer chemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14388-14389.



Esquema 21. Sustitución electrofílica por parte del ion *N*-aciliminium **57** sobre el 1,4-diclorobenceno.

Basados en la actividad catalítica del Ce (IV), se planteó la posibilidad utilizar como catalizador una sal de Cerio que pudiese generar el catión Ce^{4+} en solución y catalizar de manera similar la reacción modelo. Esta idea fue evaluada empleando el $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, sulfato de Cerio (IV), un catalizador nunca antes reportado en la síntesis de THQs *via* procesos tipo dominó. Como resultado del ensayo se obtuvo el 67 % de la respectiva THQ **3bc** (tabla 4, entrada 4). Debido a la posibilidad de que el Ce (IV) actué tanto como agente oxidante o AL (al igual que muchos otros cationes metálicos como In (III), Sm (III), Yb (III) y Gd (III)), se realizó un experimento que permitiría discernir entre estas dos opciones. Este involucraba la adición al medio de reacción de un agente que tuviese la capacidad de atrapar los productos primarios de las transformaciones medianas por iones-radicales revelando así la presencia de los mismos. El efecto de estos agentes se observa generalmente por cambios de coloración (disminución en la absorción óptica) o en la disminución de la eficiencia de la reacción. Para este propósito se utilizó el ácido 3,4-dihidroxibenzoico (DHBA) **58** en exceso, reactivo reconocido como “*trampa de radicales*”⁷³ (esquema 22).



Esquema 22. Uso del ácido 3,4-dihidroxibenzoico como trampa de radicales.

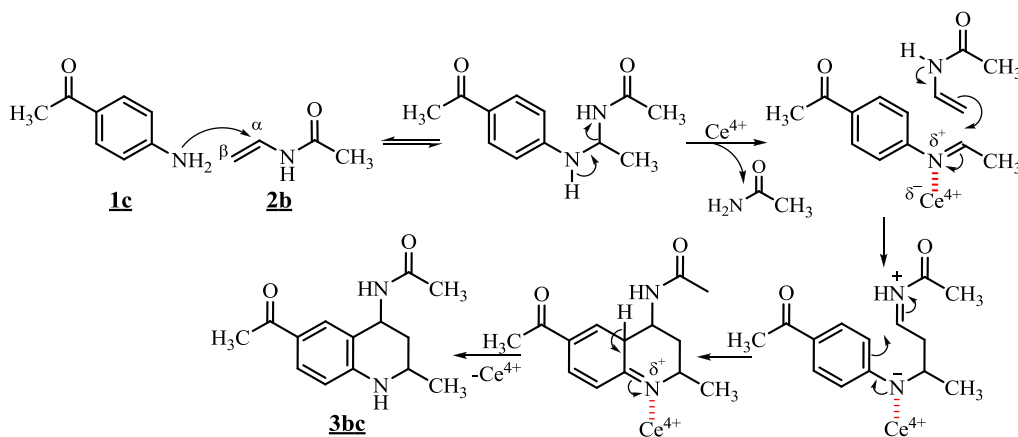
Moléculas como el DHBA (con grupos fenólicos) estabilizan los radicales generados en la reacción, como **I**, **III** y **IV** (esquema 20).⁷⁴ Pese a que pequeñas cantidades de **58** pueden afectar la cinética de la reacción si esta mediada por radicales, ninguna alteración en la reacción fue observada. Este resultado es reforzado por el estudio de Menéndez y col.,⁷⁵ ellos utilizaron el 1,1-difeniletileno, otra trampa de radicales, comprobando la ausencia de

⁷³ Todres, Z. V. *Ion-Radical Organic Chemistry: Principles and Applications*. 2^a Ed., New York: CRC Press; **2009**, 227-232.

⁷⁴ Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in organic synthesis*. Weinheim: WILEY-VCH, **2001**, 337-357.

⁷⁵ Menéndez, J. C.; Sridharan, V. Cerium(IV) ammonium nitrate as a catalyst in organic synthesis. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 3805-3849.

radicales, al no alterar la reacción. Sin embargo, este resultado puede ser afectado por la velocidad relativa en la interacción entre la trampa y el catión-radical. Si ésta es menor a la velocidad entre el catión-radical y la molécula con la cual reacciona, la trampa no tendría ningún efecto sobre la reacción. Es así como toma validez la idea de que la reacción imino DA tipo dominó entre **1c** y **2b** sería catalizada por el Ce (IV) actuando como AL, mediando la activación del enlace C=N. De esta manera, se disminuye la energía del LUMO y se promueve la adición nucleofílica sobre este enlace, esquema 23.



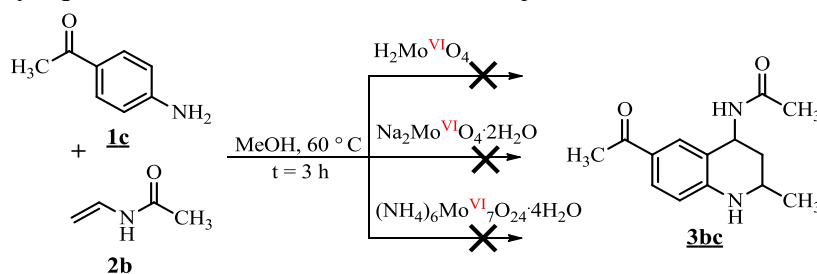
Esquema 23. Mecanismo propuesto para la síntesis de **3bc** en el cual el Ce^{4+} actúa como ácido de Lewis.

Pese al rendimiento obtenido utilizando CAN y las ventajas que éste proporciona (económico, baja toxicidad, soluble en muchos solventes orgánicos), CAN no es considerado el catalizador adecuado en nuestra investigación, dado su difícil manejo y las complicaciones experimentales debido a su carácter oxidante frente a diferentes sustratos.

En orden de evaluar el uso de ácido fosfomolibdico PMA ($H_3PMO_{12}O_{40}$) como catalizador en nuestra investigación, se realizó un primer ensayo utilizando 5 % mol de PMA, MeCN y temperatura ambiente. Este ensayo permitió la obtención del producto deseado en un 46 %, el aumento en la carga catalítica permitió acrecentar de modo considerable el rendimiento hasta un 92 %, disminuyendo el tiempo de reacción a 1 h (tabla 4, entrada 5). El PMA es utilizado como catalizador en diversas reacciones debido a que posee la ventaja de ser multifuncional, es decir, su marcada acidez de Brönsted y su poder como agente oxidante, hacen que lleve a cabo de manera eficiente procesos industriales y transformaciones en química orgánica.⁷⁶ De forma similar al CAN, el PMA tiene la posibilidad de catalizar la reacción modelo de dos distintas maneras, la primera a través de un proceso *redox* debido a la capacidad de realizar oxidaciones selectivas (parciales) de moléculas orgánicas; en este caso la reacción llevaría una ruta análoga a la propuesta en el esquema 20, donde el Mo se

⁷⁶ Izumia, Y.; Urabea, K.; Onakab, M. Recent advances in liquid-phase organic reactions using heteropolyacid and clay. *Catal. Surv. Jpn.*, **1977**, *12*, 17-23.

reduce de Mo (VI) a Mo (V). La utilización de tres sales inorgánicas que tuviesen este catión metálico en el mismo estado de oxidación permitió descartar esta posibilidad (esquema 24), ya que la reacción no se llevó a cabo bajo estas condiciones.



Esquema 24. Uso de Mo (VI) como catalizador *redox* (10 % mol), en la síntesis de THQs (H_2MoO_4 , ácido molíbdico; $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, molibdato de sodio; $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, heptamolibdato de amonio).

La segunda posibilidad consiste en que actué como ácido de Brønsted, el carácter superácido (tabla 5) conferido por la estabilidad del heteropolianión $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$, le permite catalizar eficientemente la reacción modelo al igual que muchos otros ácidos de Brønsted utilizados en la reacción imino DA.⁷⁷

Tabla 5. Constantes de disociación del PMA y ácidos minerales en acetona a 25 ° C.

Ácido	$\text{p}K_1$	$\text{p}K_2$	$\text{p}K_3$
$\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$	2.0	3.6	5.3
H_2SO_4	6.6	-	-
HCl	4.3	-	-

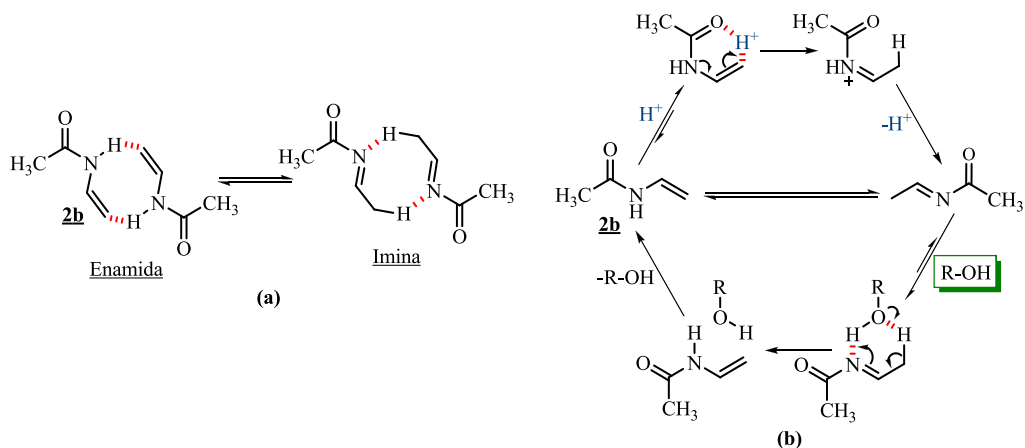
En el mecanismo propuesto para la generación del producto deseado bajo catálisis ácida, inicialmente se plantea la existencia un tautomerismo enamida/imina, el cual es dependiente de tres factores. El primero es la interconversión tautomérica entre las dos especies mediada por un intermedio dimérico (esquema 25a).⁷⁸ El segundo, es el tipo de solvente, aquellos solventes polares que puedan formar puentes de hidrógeno desplazarán el equilibrio hacia la forma enamida, mientras que solventes apolares o medianamente polares (como el MeCN) favorecen la forma imina (esquema 25b).⁷⁹ El último factor corresponde al pH del medio de reacción, diferentes estudios postulan el desplazamiento del equilibrio hacia la forma imino a valores de pH bajos (esquema 25b).⁸⁰

⁷⁷ Akiyama, T. Stronger Brønsted Acids. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5744-5758.

⁷⁸ Bensaude, O.; Chevrier, M.; Dubois, J. E. Lactim-lactam tautomeric equilibria of 2-hydroxypyridines. 1. Cation binding, dimerization, and interconversion mechanism in aprotic solvents. A spectroscopic and temperature-jump kinetic study. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7055-7060.

⁷⁹ Alcántara, A.; Piló-Veloso, D.; Nelson, D. A Study of the formation and stability of *N*-Alkylbutanimines by ¹H-NMR spectroscopy. *J. Braz. Chem. Soc.*, **1996**, *7*, 225-232.

⁸⁰ Richards, S. A.; Hollerton, J. C. *Essential practical NMR for organic chemistry*. United Kingdom: John Wiley & Sons; **2011**, 47-59.



Esquema 25. Tautomerismo enamida/imina: **(a)** Dimerización autocatalizada, **(b)** desplazamiento del equilibrio debido al solvente polar (p. ej. R-OH) y el pH del medio.

Generada la respectiva imina **II**, ocurriría una reacción tipo Mannich en la cual el catión imínio **II'** actuaría como aceptor del ataque nucleofílico de **2b** (esquema 26a), un análogo equivalente a los respectivos enolatos generados a partir de compuestos carbonílicos utilizados ampliamente en la reacción de Mannich clásica (esquema 26b).⁸¹ Pese a que los mecanismos propuestos en esta investigación y en la mayoría de los artículos científicos corresponden a descripciones que involucran especies iónicas, cuya evidencia experimental está bien documentada, diversos autores afirman que el mecanismo concertado de la reacción imino DA debe estar presente en todas las investigaciones.

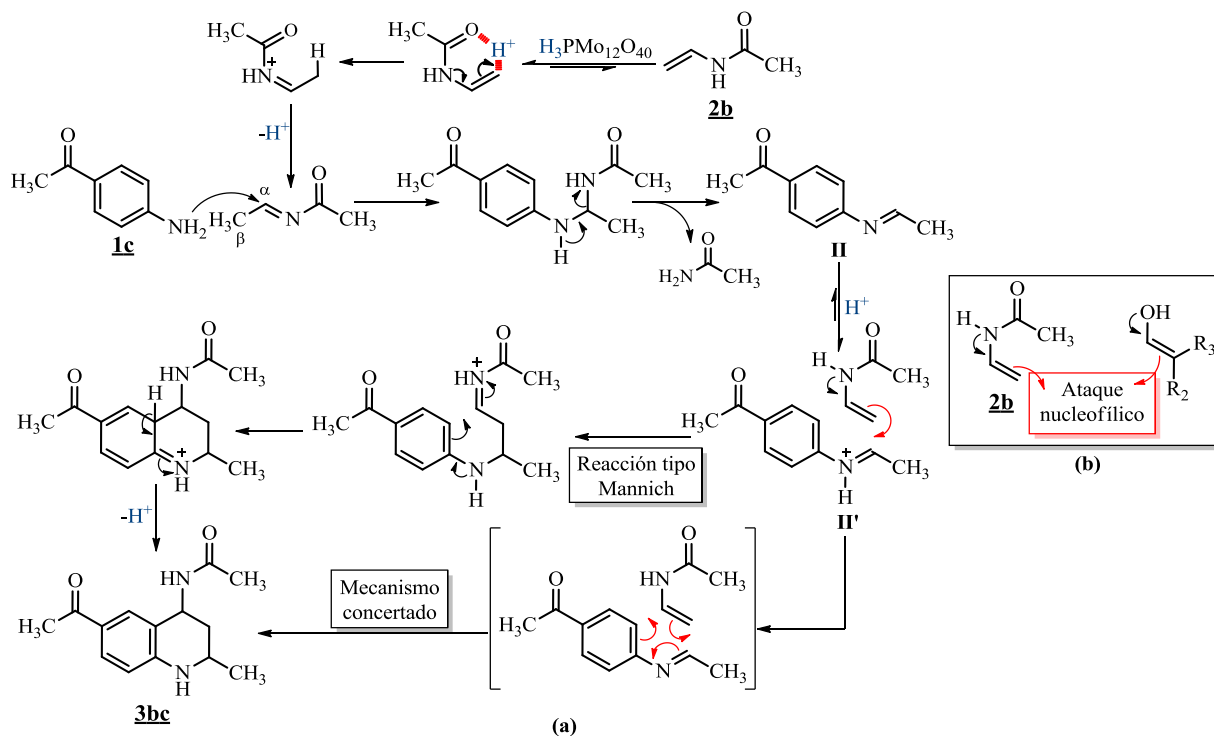
Como evidencia de la catálisis mediada por el marcado carácter ácido del PMA, se realizó la preparación del fosfomolibdato de amonio AFM, (NH₄)₃PMo₁₂O₄₀, la respectiva sal del PMA donde el contra-anión es sustituido por el catión NH₄⁺. Diversas investigaciones postulan la modificación de la actividad catalítica debido al cambio en la composición química del POM, en especial la variación del contra-ión. Cuando este es sustituido por cationes metálicos o inorgánicos, generalmente se ocasiona la pérdida del carácter ácido de los HPA; sin embargo, algunos sitios remanentes permiten que las sales de los HPA sean utilizados en numerosas transformaciones.⁸² El AFM fue precipitado a pH < 1 siguiendo el procedimiento descrito por Cavani y col.⁸³, obteniendo un sólido amarillo, el cual fue filtrado, lavado y secado por 6 h a 60 ° C. El espectro infrarrojo del compuesto, en la región

⁸¹ Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. Modern variants of the Mannich reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1044-1070.

⁸² Firouzabadi, H.; Jafar, A. A. Heteropolyacids, their salts and polyoxometalates as heterogenous, efficient and eco-friendly catalysts in organic reactions: some recent advances. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2005**, *2*, 85-114.

⁸³ Cavani, F.; Mezzogori, R.; Pigamo, A.; Trifiro, F. Synthesis of methacrylic acid by selective oxidation of isobutane, catalysed by Keggin-type polyoxometalates: relationship between catalytic performance, reaction conditions and chemical-physical features of the catalyst. *Surf. Chem. Catal.*, **2000**, *3*, 523-531.

de número de onda baja ($1200 - 600 \text{ cm}^{-1}$), es similar al reportado en la literatura. Conjuntamente las bandas características de la estructura tipo Keggin son observadas.⁸⁴



Esquema 26. Mecanismo propuesto para la generación de **3bc** catalizada por el PMA. (a) Mecanismo iónico que implica una reacción tipo Mannich entre **2b** y **II'**, al igual que el mecanismo concertado; (b) **2b** y su nucleófilo análogo de enolatos generados en la reacción de Mannich.

La asignación correspondiente de las bandas 1410 , 1065 , 945 , 873 y 786 cm^{-1} concierne a las vibraciones $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_4^+)$, $\nu_{\text{as}}(\text{P-O}_d)$, $\nu_{\text{as}}(\text{Mo-O}_t)$, $\nu_{\text{as}}(\text{Mo-O}_b\text{-Mo})$ y $\nu_{\text{as}}(\text{Mo-O}_c\text{-Mo})$, respectivamente (figura 8); la presencia de las absorciones características indican la formación de la sal de amonio del PMA. El AFM sintetizado fue utilizado como catalizador en la reacción modelo de nuestra investigación. Con este ensayo se pretendía corroborar la acción catalítica del heteropolianión $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ como agente oxidante en la generación del producto de interés. El monitoreo por CCF indicó que ninguna reacción se llevó a cabo, permaneciendo inalterados los sustratos de partida tras 4 h de reacción. De esta manera se concluiría que el PMA actúa como ácido de Brønsted catalizando la reacción tipo dominó imino DA.

⁸⁴ Dermeche, L.; Thouvenot, R.; Hocine, S.; Rabia, C. Preparation and characterization of mixed ammonium salts of Keggin phosphomolybdate. *Inorg. Chim. Act.*, **2009**, *362*, 3896-3900.

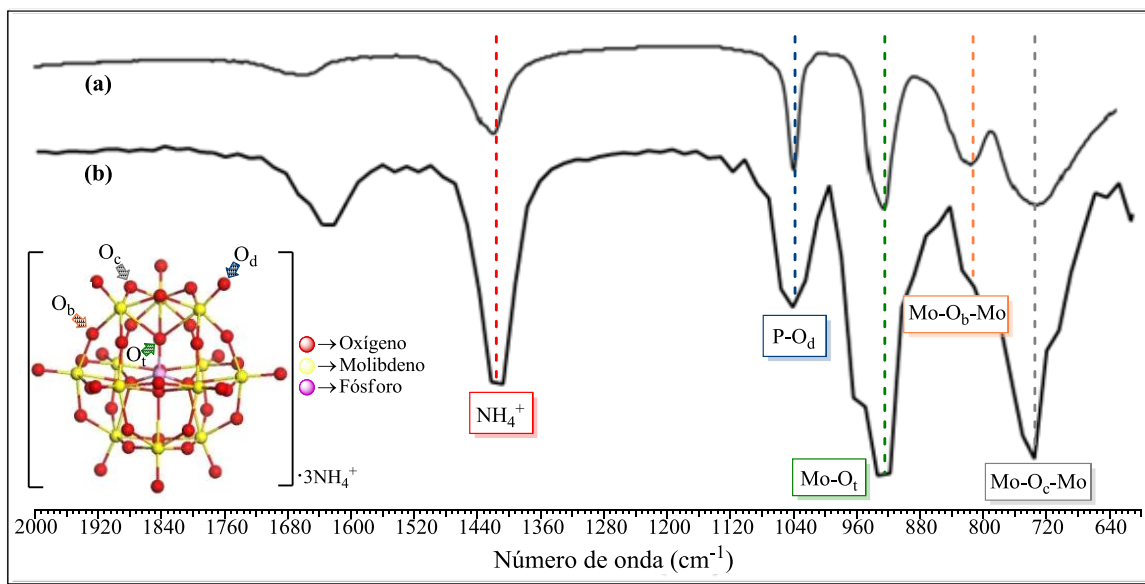


Figura 8. Espectro IR del $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (AFM) reportado en la literatura (a) y sintetizado (b).

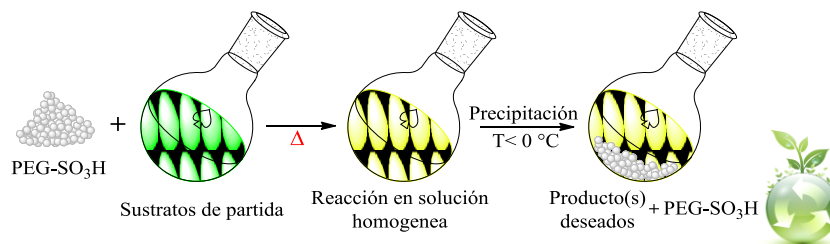
El área de la generación de catalizadores a partir de HPA soportados, abarca un amplio grupo de aplicaciones tanto científicas como industriales.⁸⁵ Factores como el tipo de soporte, la carga del HPA, condiciones de reacción y pre-tratamiento modifican la acidez y la actividad catalítica del soporte final. Sustancias de carácter ácido o neutro son en su mayoría los soportes adecuados, siendo el SiO_2 el utilizado con mayor frecuencia ya que es relativamente inerte frente a los HPAs y aumenta de manera considerable el área específica del HPA. Basados en los anteriores hechos se realizó la preparación del soporte sólido PMA/ SiO_2 (10 % p/p), siguiendo el procedimiento descrito por Kumar y Baskaran.⁸⁶ Con este se busca disminuir la carga catalítica al aprovechar las cualidades de este sólido ácido. El tratamiento de **1c** y **2b** en presencia del PMA/ SiO_2 permitió la obtención del 50 % de la respectiva THQ **3bc**, siendo necesario el aumento de la temperatura (60 °C) para el inicio de la reacción (tabla 4, entrada 7). Pese a la ventaja de recuperar (filtrar y lavar) el sólido ácido resultante del medio de reacción, se observó un descenso en la conversión tras ser reutilizado en reacciones subsiguientes (tabla 4, entrada 8).

El uso de soportes poliméricos tales como los poli-etilenglicoles (PEGs) de alto peso molecular, permiten generar un extenso campo de aplicaciones debido a su amplio perfil de solubilidad (soluble en DMF, diclorometano, tolueno, acetonitrilo, agua y metanol),

⁸⁵ Pizzio, L. R.; Vázquez, P. G.; Cáceres, C. V.; Blanco, M. N. Supported Keggin type heteropolycompounds for ecofriendly reactions. *Appl. Catal. A.*, **2003**, 256, 125-139.

⁸⁶ Kumar, K.; Baskaran, S. A facile, catalytic, and environmentally benign method for selective deprotection of *tert*-butyldimethylsilyl ether mediated by phosphomolybdic acid supported on silica gel. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 4520-4523.

estabilidad química y física.⁸⁷ La inserción de grupos funcionales activos (p. ej. $-\text{COCH}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$) en los hidroxilos terminales otorga al PEG la posibilidad de actuar como catalizador y solvente a la vez, combinando las ventajas estratégicas de la síntesis en solución y en fase sólida. Así, mientras la reacción se lleva a cabo en solución homogénea, la purificación se realiza por la precipitación y lavado del soporte tras el descenso de la temperatura (esquema 27).⁸⁸



Esquema 27 Uso de PEG- SO_3H , soporte polimérico funcionalizado en la síntesis de THQs.

Teniendo los anteriores hechos en mente se utilizó el PEG- SO_3H , catalizador preparado en nuestro grupo de investigación a partir del PEG-6000 (sólido blanco a temperatura ambiente) siguiendo el procedimiento descrito por Wang y col.⁸⁹ El calentamiento a $60\text{ }^\circ\text{C}$ permitió la fusión del sólido ácido hasta un líquido incoloro, el cual reaccionó con los sustratos de partida de la reacción modelo. Pese a las facilidades en la extracción y recuperación del catalizador tras su precipitación, solo se obtuvo el 5 % de la THQ deseada (tabla 4, entradas 9 y 10). La eficiencia del PEG- SO_3H en este tipo de reacciones podría estar relacionada con la baja capacidad de carga de los PEGs con un peso molecular mayor a 2000. Estas estructuras de tamaño macromolecular poseen un mínimo número de sitios ácidos por grado de polímero (para el PEG-6000 $1\text{-}0.1\text{ mmol/g}$), siendo éstos insuficientes al momento de catalizar la reacción.⁹⁰ La capacidad de carga es inversamente proporcional al peso molecular de los PEGs, así que la aprehensión del uso de soportes poliméricos funcionalizados de menor peso molecular llevó a varios grupos de investigación a utilizarlos en diversos protocolos sintéticos encontrando todos el mismo inconveniente, los PEGs de bajo peso molecular (< 800) son todos líquidos a temperatura ambiente y pese a que conservan algunas de sus ventajas, su porcentaje de recuperación es casi nulo.⁹¹

⁸⁷ Wentworth, P. J.; Janda, K. D. Liquid-phase chemistry: recent advances in soluble polymer-supported catalysts, reagents and synthesis. *Chem. Commun.*, **1999**, 3, 1917-1924.

⁸⁸ Chen, J.; Spear, S. K.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D. Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media. *Green Chem.*, **2005**, 7, 64-82.

⁸⁹ Wang, X.; Quan, Z.; Wang, F.; Wang, M.; Zhang, Z.; Li, Z. PEG- SO_3H as catalyst for 3,4-dihydropyrimidones via Biginelli reaction under microwave and solvent-free conditions. *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 451-456.

⁹⁰ Gravert, D. J.; Janda, K. D. Organic synthesis on soluble polymer supports: liquid-phase methodologies. *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 489-509.

⁹¹ Kerton, F. M. Alternative Solvents for Green Chemistry. *RSC Green Chemistry Book Series*; Cambridge: RCS., **2009**, 181-185.

Apoyados en los resultados obtenidos en la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción, se seleccionó como el catalizador adecuado en nuestra investigación al PMA (10 % mol). Este permitió obtener la THQ deseada **3bc** con el mejor rendimiento y el menor tiempo posible utilizando como solvente MeCN y temperatura ambiente. En contraste con los AL, este ácido de Brønsted es fácil de manipular, no requiere el uso de condiciones inertes; conjuntamente la recopilación hecha por Misono y col. acerca de las aplicaciones y ventajas, cataloga los HPAs (en especial aquellos de estructura tipo Keggin, como el AFM) como catalizadores *verdes*.⁹²

Las entradas 11, 12 y 13 de la tabla 4 (pág. 41) corresponden a ensayos que tenían como objetivo encontrar un medio de reacción pudiese reemplazar el empleo de MeCN (solvente tóxico e inflamable).⁹³ Inicialmente, el uso de un agente surfactante que tuviese la capacidad de solubilizar moléculas orgánicas insolubles en agua atrajo nuestra atención. Para este fin se utilizó el dodecilsulfato de sodio, SDS (agente surfactante de amplio uso tanto comercial como industrial), preparando de este una solución acuosa sobresaturada, SDS/H₂O. Se observó que fácilmente los sustratos de partida de nuestra reacción modelo eran solubles a temperatura ambiente, convirtiendo el medio de reacción en una solución homogénea y estable. La noción de la catálisis de la reacción imino DA tipo dominó mediada por ácidos de Brønsted sugirió que era necesaria la adición de protones ácidos en el medio de reacción. Concebido lo anterior se ajustó el pH del medio a uno con la adición de una solución concentrada de HCl_(ac), SDS/H⁺/H₂O. Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente y posterior purificación, se obtuvo la respectiva THQ en un 46 % (tabla 4, entrada 11). Este rendimiento es bueno al momento de evaluar el uso de agua como medio de reacción. Con este resultado en mente y la estabilidad de CAN y el PMA en agua se realizaron dos ensayos empleando el SDS/H⁺/H₂O como medio de reacción y las respectivas sales inorgánicas como catalizadores; pese a que podría existir un sinergismo entre los dos agentes (medio y catalizador), los resultados no fueron los esperados (tabla 4, entradas 12 y 13).

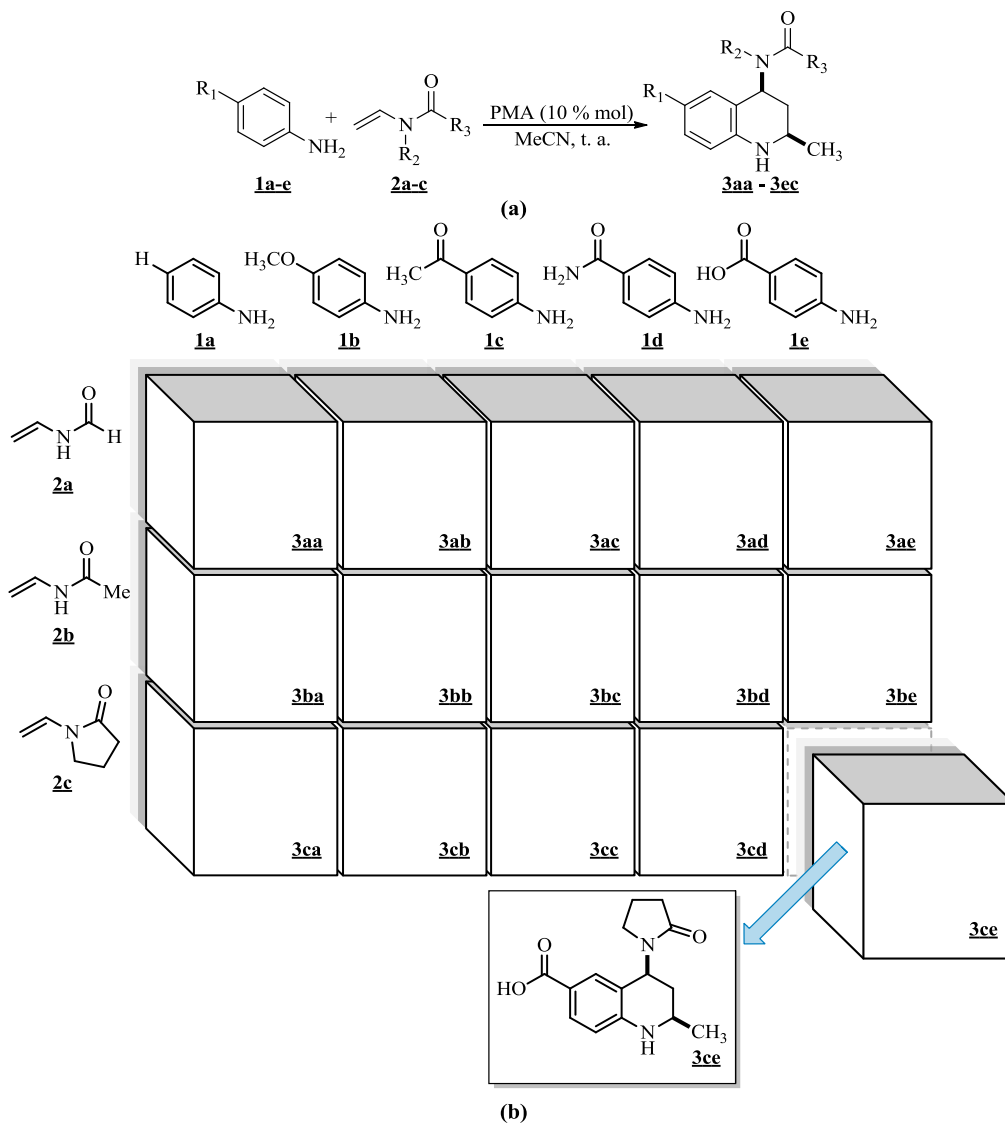
El uso de agentes surfactantes como medio de reacción para la generación THQs *vía* reacción imino DA, se convertiría en una investigación paralela que se desarrollaría en nuestro grupo de investigación, teniendo en cuenta que son escasas las metodologías que utilizan medios acuosos (considerados medios de reacción *verdes*) en la reacción de DA de demanda inversa; este estudio será descrito posteriormente en el texto.

⁹² Misono, M.; Ono, I.; Koyano, G.; Aoshima, A. Heteropolyacids, versatile green catalysts usable in a variety of reaction media. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1305-1311.

⁹³ Ahmed, A. E.; Farooqui, M. Y. Comparative toxicities of aliphatic nitriles. *Toxicol. Lett.* **1982**, 12, 157-163.

4.2 Obtención y caracterización estructural de las nuevas 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas C-6 sustituidas **3aa-3ce** empleando las condiciones óptimas de reacción

Establecidas las condiciones óptimas de reacción, se llevó a cabo la preparación de las respectivas 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas C-6 sustituidas **3aa-3ce** siguiendo el concepto de la química combinatoria clásica en solución.



Esquema 28. (a) Síntesis de 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-THQs catalizada por PMA; (b) Quimioteca de THQs sintetizadas *vía* reacción imino DA.

El esquema de combinación (esquema 28b) sigue el principio de la química combinatoria, el cual postula que una librería molecular (quimioteca, colección de compuestos estructuralmente relacionados) debe comprender de todas las estructuras moleculares que puedan deducirse teóricamente a partir de las estructuras base utilizadas en la síntesis

(bloques de construcción). La librería sintetizada contiene 15 miembros, que surgen de la combinación de cinco anilinas (**1a-e**) y tres enamidas (**2a-c**) que reaccionan bajo la catálisis del PMA (esquema 28a). Pese a que la síntesis no es realizada en paralelo, no existe ninguna limitación en el desarrollo de un protocolo sintético que implique el uso de un sistema en paralelo, ya que los rendimientos van desde buenos hasta excelentes (50-92 %) en un breve tiempo de reacción (1-8 h), las operaciones de extracción y purificación son simples (extracción líquido-líquido/precipitación) y no se generan productos derivados.

Los productos **3aa-3ce** fueron obtenidos como sólidos estables de color blanco, amarillo y beige, a excepción de compuesto **3cb** (*cis*-2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-*il*)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) que corresponde a un aceite de color marrón. Todos los sólidos presentan puntos de fusión relativamente altos (97-280 °C) y bien definidos (tabla 6).

Tabla 6. Principales características físicas y rendimientos de reacción de las 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-THQs **3aa-3ce**.

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	Tiempo (h)	Estado Físico	P.f. (° C)	Rto. (%)
3aa	H	H	H	5	Sólido	158-160	65
3ab	MeO	H	H	8	Sólido	151-153	64
3ac	MeOC	H	H	3	Sólido	235-237	82
3ad	H ₂ NOC	H	H	6	Sólido	278-280	72
3ae	HOOC	H	H	8	Sólido	208-210	65
3ba	H	H	Me	6	Sólido	127-130	60
3bb	MeO	H	Me	8	Sólido	155-158	50
3bc	MeOC	H	Me	1	Sólido	225-228	92
3bd	H ₂ NOC	H	Me	4	Sólido	230-234	65
3be	HOOC	H	Me	6	Sólido	259-262	70
3ca	H	-(CH ₂) ₂ -		5	Sólido	95-97	80
3cb	MeO	-(CH ₂) ₂ -		8	Líquido	-	53
3cc	MeOC	-(CH ₂) ₂ -		4	Sólido	165-167	80
3cd	H ₂ NOC	-(CH ₂) ₂ -		5	Sólido	278-280	76
3ce	HOOC	-(CH ₂) ₂ -		5	Sólido	233-237	72

El análisis por espectroscopia IR permitió en primera instancia corroborar rasgos estructurales del núcleo THQ y sus respectivos sustituyentes. La inspección de las señales en los espectros IR exhiben una banda sencilla en la región de absorción propia del grupo amino secundario en 3394-3286 cm⁻¹, que corresponden a la vibración de tensión (Vib. T.) del enlace N-H. La aparición de la banda fuerte y aguda, característica de la vibración de tensión del grupo carbonilo del sustituyente amida (N-C=O) en 1666-1635 cm⁻¹ para todos

los miembros de la quimioteca, constituye una evidencia de la cicloadición ocurrida en la formación del núcleo THQ.

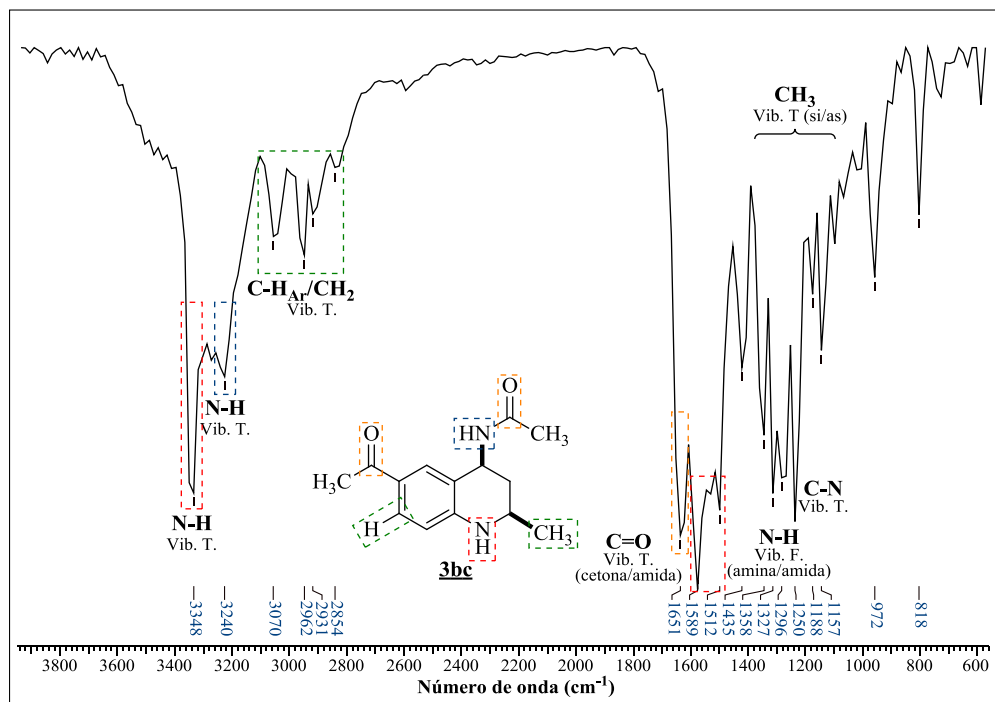


Figura 9. Espectro IR de la *cis*-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3bc**.

Para los compuestos **3ae**, **3cc**, **3ce** es posible diferenciar la señal generada por el grupo C=O en C-6 en 1697, 1682 y 1697, respectivamente; mientras que para el resto (**3ac**, **3ab**, **3bc**, **3bd**, **3be**, **3cd**) esta solapada por el C=O amídico. Todos los compuestos mostraron también bandas tensión en la región de 2962-2850 cm⁻¹ propias de los enlaces C-H_{Ar}, -CH₃ y -CH₂. Asimismo, está presente la banda originada por la vibración de flexión (Vib. F.) del enlace N-H en 1605-1580 cm⁻¹.⁹⁴ En la figura 9 se ilustra la asignación de la bandas de absorción en el espectro IR del compuesto **3bc**, los espectros IR de algunos miembros de la quimioteca se muestran en los anexos (págs. 81-103).

Continuando con la identificación de los compuestos obtenidos, se empleó la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas CG-EM, utilizando el método de ionización por impacto de electrones (IE) y un detector selectivo de masas (MSD). La información proporcionada por CG-EM, permitió avanzar en el proceso de identificación de las nuevas moléculas sintetizadas. La combinación de estas dos técnicas permite la separación en fase gaseosa de los componentes de una mezcla en el tiempo, seguida de la confirmación de la identidad de sus componentes a través de la información estructural que esta suministra. Los perfiles cromatográficos (TIC, corriente iónica total reconstruida)

⁹⁴ Stuart, B. *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. Chichester: John Wiley & Sons; **2004**, 80-85.

permitieron corroborar la pureza de los compuestos al exhibir solo una señal; para los compuestos cuyo sustituyente en la posición C-6 es un carboxilo (-COOH, **3ae**, **3be** y **3ce**) se observa un leve aumento en la línea base, el cual está asociado a la descarboxilación, degradación térmica que posiblemente se dé por las condiciones en las cuales transcurre el proceso cromatográfico (temperatura del puerto de inyección/programación de temperatura en la columna) previa al proceso de ionización. Este hecho ocurre en la mayoría de compuestos altamente polares, ya sean alifáticos o aromáticos que contienen esta función química.⁹⁵ De este modo el ion molecular M^{+} resultante tras la degradación térmica corresponde a la masa nominal del compuesto menos 44 unidades [$M^{+}-44$] (ver anexo 7.13 y 7.14).

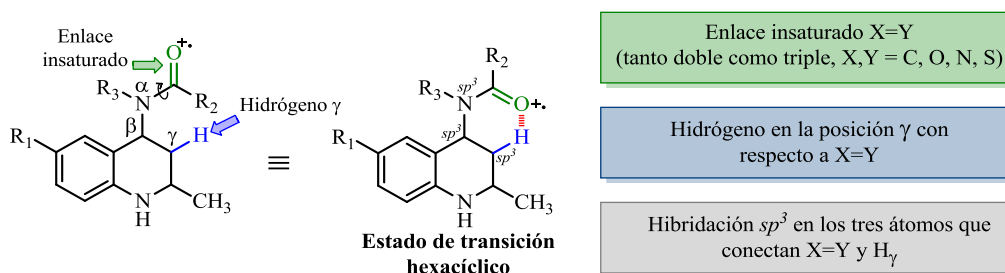
Tabla 7. Propiedades cromatográficas y espectroscópicas de las nuevas THQs **3aa-3ce**.

Comp.	Formula molecular	P.M. (g/mol)	t_R (min)	EM [M^{+}] (m/z)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})				
					N-H Vib. T.	C=O	C-H _{Ar}	N-H Vib. F.	C-N Vib. T.
3aa	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O	190.2	16.7	190	3286	1666	3024 2962	1605	1450
3ab	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂	220.1	20.4	220	3286	1666	3024 2993	1620	1450
3ac	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	232.3	24.3	232	3384	1651	3039	1589	1435
3ad	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂	233.3	31.7	233	3394	1666	3055 2962	1589	1435
3ae	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃	234.2	21.8/ 22.3*	190 [†]	3363	1635	3070 2978	1605	1435
3ba	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O	204.3	16.7	204	3348	1635	3070 2962	-	1450
3bb	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂	234.3	20.7	234	3379	1635	2962	-	1435
3bc	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	246.3	24.3	246	3348	1651	3070 2962	1589	1435
3bd	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	247.3	28.2	247	3363	1635	3000	1605	1435
3be	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃	248.3	17.6	204 [†]	3363	1666	3070 2962	1605	1435
3ca	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	230.3	21.1	230	3317	1666	3039 2978	1605	1450
3cb	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	260.3	22.8/ 23.2*	260	3332	1666	2962 2935	-	1435
3cc	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	272.3	26.3	272	3332	1652	2962	1605	1435
3cd	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂	273.3	30.6	273	3348	1666	2962	1605	1435
3ce	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	274.3	24.5/ 24.9*	230 [†]	3348	1635	2962	1605	1435

* Mezcla de diastereoisómeros con diferente t_R . [†] Relación m/z tras descarboxilación [$M-44$]⁺.

⁹⁵ Grob, R.; Barry, E. F. Modern practice of gas chromatography. 4^a Ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2004, 895-902.

Salvo los anteriores casos, fue posible corroborar la formación de los productos al analizar los espectros de masas y sus respectivos patrones de fragmentación. Allí fue posible reconocer en primera instancia los picos de los iones moleculares correspondientes a la masa nominal de sus fórmulas moleculares condensadas (tabla 7). Dado el alto grado de similitud estructural, los patrones de fragmentación siguen un esquema característico, el cual comprende la posible eliminación del sustituyente en la posición C-4 por medio de una reacción de transposición de *McLafferty* a través de un estado de transición hexacíclico (esquema 29). Estos sistemas moleculares contienen todos los elementos estructurales que se consideran como requisitos básicos para que este reordenamiento ocurra.⁹⁶



Esquema 29. Estado de transición hexacíclico y condiciones para la transposición de McLafferty.

En todos los espectros de masas fue posible observar los productos de *reordenamiento* de McLafferty, tal que para los compuestos con la función *formamidil* (-NHCOH), *acetamidil* (-NHCOCH₃) y *2-oxopirrolidin-1-il* (-N(CH₂)₃CO), presentan la pérdida de 45, 59 y 85 unidades, respectivamente. Estos valores corresponden a la salida de una molécula de formamida, acetamida y 2-oxopirrolidona, tras la escisión β sobre el catión-radical **58** (esquema 30).⁹⁷ Parte de la fuerza motriz de este reordenamiento (*rH*) es proporcionada por la formación de un enlace O-H extremadamente fuerte, lo que hace que el intermediario hexacíclico sea más estable que el catión radical original.⁹⁶ Del mismo modo, la estabilización según el modelo de resonancia permite que sea el catión fragmento Φ₁ quien retenga la carga y sea eliminada una molécula estable. La anterior afirmación, existencia del catión-radical **58** y retención de la carga por parte de Φ₁, es reforzada por los estudios realizados acerca de la naturaleza del mecanismo por el cual transcurre el reordenamiento de *McLafferty* (proceso *concertado* o paso a paso, *step-wise*).⁹⁸ En estos se reporta el uso de marcaje isotópico para reemplazar el hidrogeno-γ por deuterio en diversas cetonas alifáticas, demostrando que debe existir al menos una estructura iónica intermediaria en el mecanismo (análoga a **58**), estas especies son denominadas iones *distónicos* (separados) ya que tanto el sitio radical como el iónico se encuentran ubicados en átomos diferentes.⁹⁹

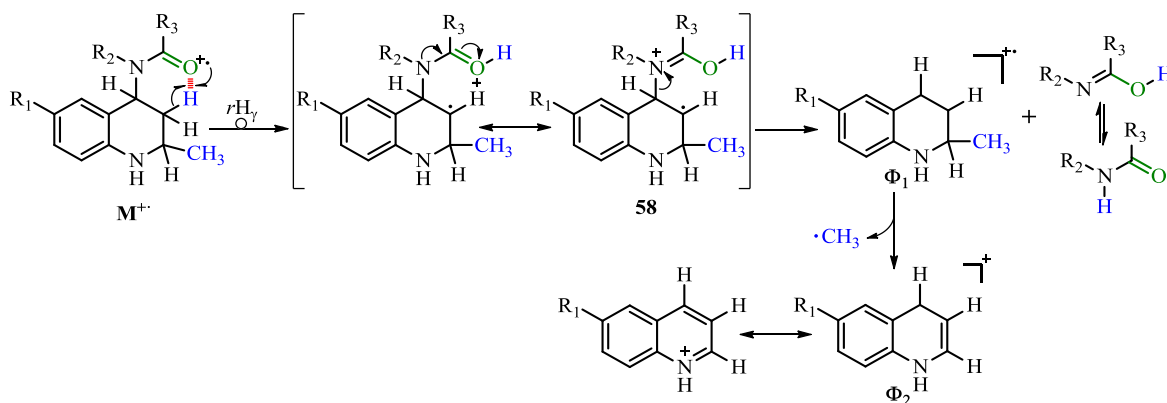
⁹⁶ Stashenko, E. E. *Espectrometría de Masas: interpretación de espectros de masas*. UIS, CENIVAM, 2010.

⁹⁷ McLafferty, F. W.; Tureček, F. *Interpretation of Mass Spectra*. 4^a Ed. CA: Sausalito; **1993**, 76-86.

⁹⁸ Stringer, M. B.; Underwood, D. J.; Bowie, J. H.; Allison, C. E.; Donchi, K. F.; Derrick, P. J. Is the McLafferty rearrangement of ketones concerted or stepwise? The application of kinetic isotope effects. *Org. Mass Spectrom.*, **1992**, 27, 270-276.

⁹⁹ Holmes, J. L.; Aubry, C.; Mayer, P. M. *Assigning Structures to Ions in Mass Spectrometry*. New York: CRC Press, **2007**, 88-90.

El ion pico de base IPB en todos los casos sería generado por la pérdida de 15 unidades a partir del catión-radical Φ_1 . Esta fragmentación está asociada a la pérdida del radical metilo ($\cdot\text{CH}_3$) en la posición C-2, generando el catión fragmento Φ_2 , a través de los modelos de resonancia se podría explicar la respectiva abundancia de este catión heteroaromático estable (catión *quinolinium*). En todos los casos se registran los picos relacionados a la fragmentación característica de estructuras aromáticas, observando la presencia de iones como 91, 77, 51 m/z .



Esquema 30. Ruta de fragmentación que muestra la transposición de McLafferty propuesta para los compuestos **3aa-3ce**.

En la figura 10 y 11 se ilustra como ejemplo seleccionado el perfil cromatográfico y espectro de masas del compuesto **3bc**, respectivamente.

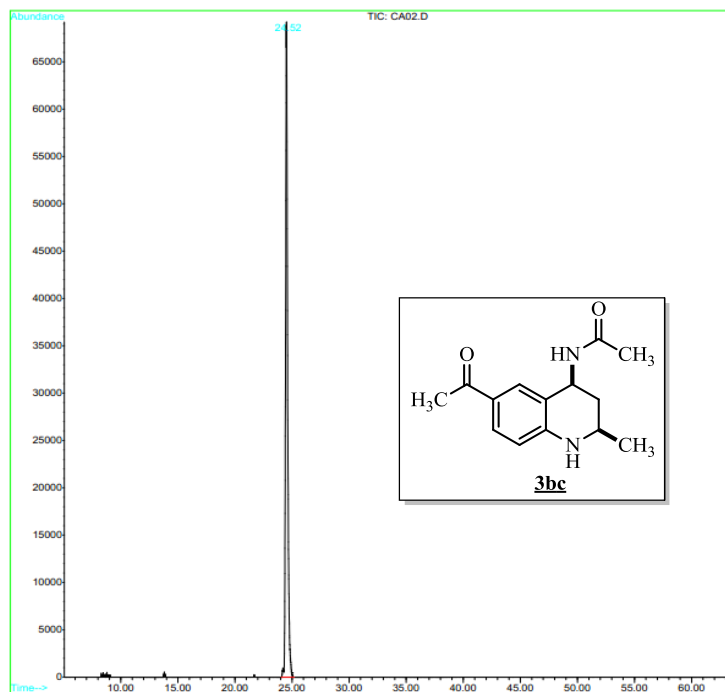


Figura 10. TIC de la *cis*-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3bc**.

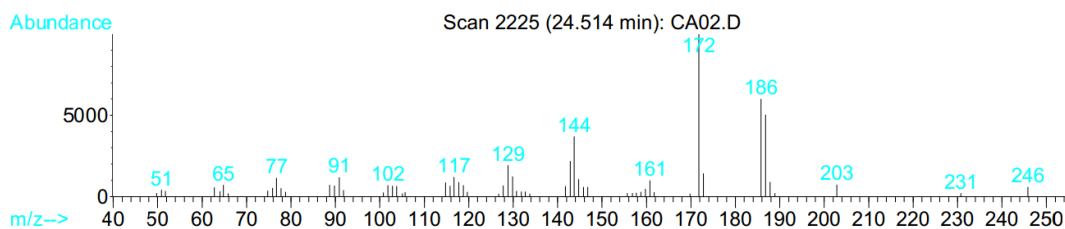
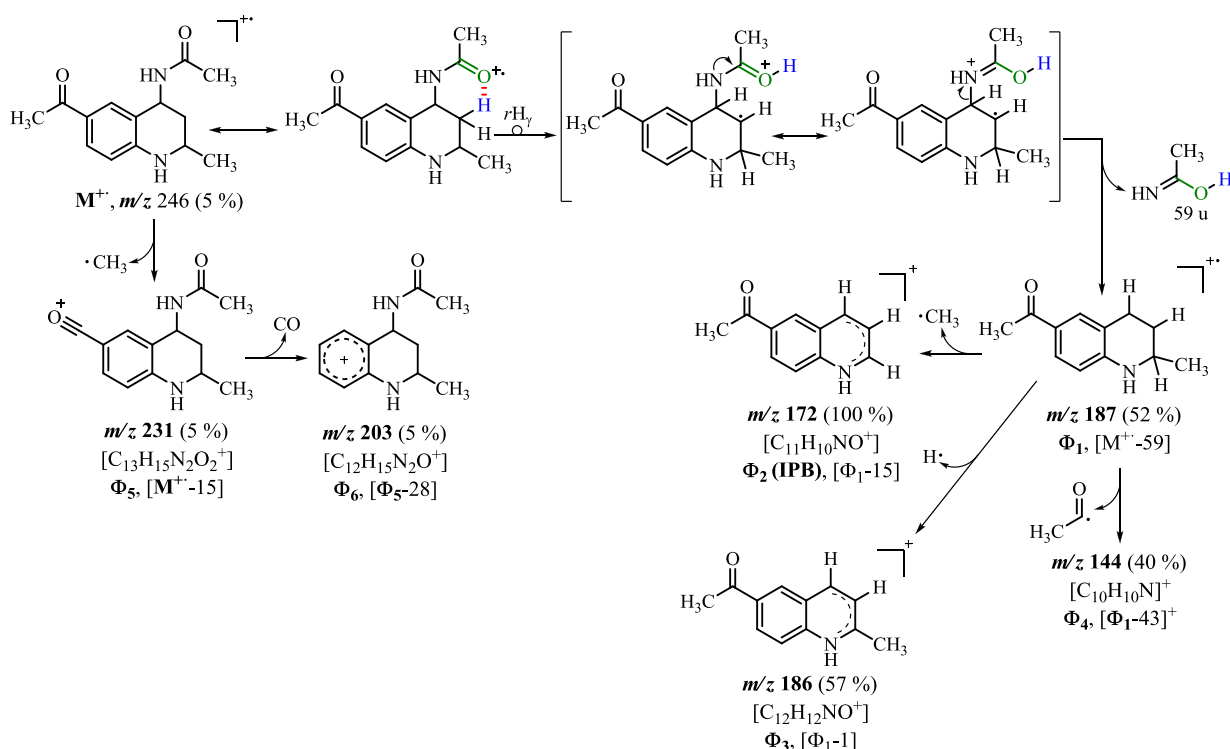


Figura 11. Espectro de masas de la *cis*-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. **3bc**.

El esquema 31 ilustra la ruta de fragmentación propuesta para **3bc**; los cromatogramas y espectros de masas de algunos de los miembros de la quimioteca se presentan en los anexos (págs. 81-103).



Esquema 31. Ruta de fragmentación propuesta para la *cis*-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3bc**.

Finalmente, la estructura de las THQs **3aa-3ce** fue confirmada mediante resonancia magnética nuclear (RMN- 1H , RMN- ^{13}C , DEP-135) y en la mayoría de los casos experimentos bidimensionales de correlación homonuclear (1H - 1H COSY), y heteronuclear (HSQC y HMBC). El análisis realizado permitió correlacionar cada uno de los protones con su ambiente químico. De esta manera se adjudicó de forma acertada la totalidad de las señales, acorde a la estructura molecular. Como ejemplo seleccionado en el estudio estructural, se empleó la molécula **3ca**.

En el espectro de RMN- ^1H de la *cis*-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-*il*)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3ca**, figura 12) es posible apreciar las señales correspondientes a los diversos grupos de protones presentes en la molécula. Iniciando desde campos bajos hasta campo altos, se ubica las señales a 6.91, 6.62 y 6.48 ppm correspondientes a 7- H_{Ar} , 5- H_{Ar} y 6- H_{Ar} /8- H_{Ar} (que se encuentran solapados), respectivamente. El protón 1-NH se observa en 5.72 ppm como un singulete agudo e intenso, este aspecto es típico para los protones amínicos que presentan una alta velocidad de intercambio, siendo desacoplados por el átomo de nitrógeno y los protones de los carbonos adyacentes.¹⁰⁰ El experimento de acoplamiento heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Correlation*), permitió confirmar la asignación realizada. Este experimento determina la conectividad entre los protones presentes en la molécula y el carbono al cual esta enlazado. Debido a la naturaleza de éste protón, no se registró acoplamiento con ninguno de los carbonos. Igualmente, se realizó la asignación del respectivo carbono a la señal de ^1H de acuerdo con el acoplamiento observado (figura 13).

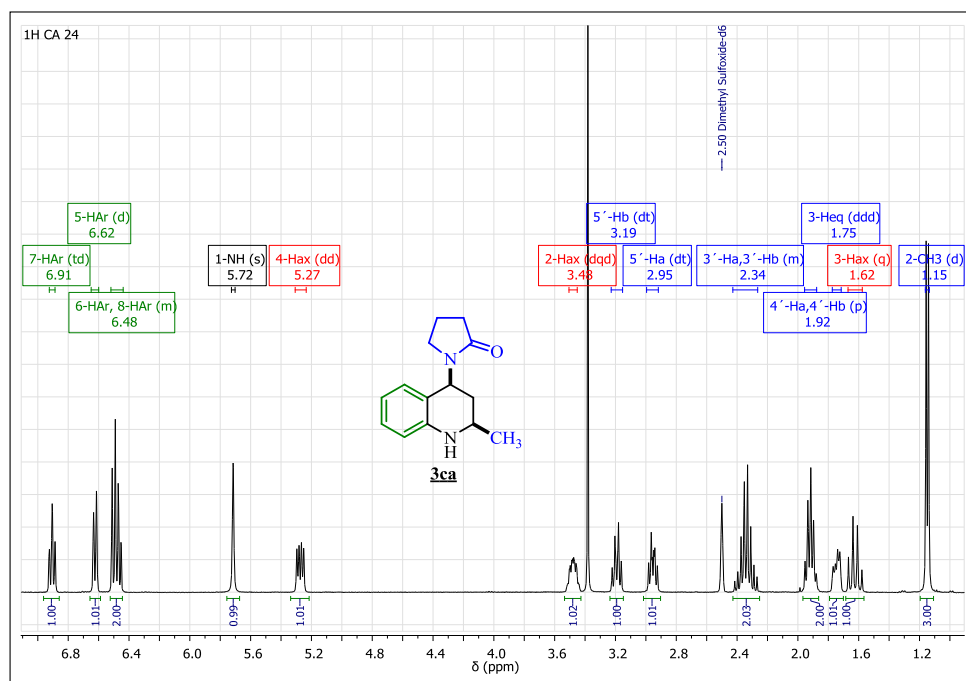


Figura 12. Espectro de RMN- ^1H de la *cis*-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-*il*)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3ca**.

La presencia del sustituyente 2-oxopirrolin-1-*il* en la posición C-4 fue confirmada por la aparición en la región alifática de las señales en 1.92 y 2.34 ppm, las cuales corresponden a los protones diastereotópicos enlazados a C-14 (3'- H_a , 3'- H_b) y C-15 (4'- H_a , 4'- H_b), respectivamente. Éstos están acompañados por dos señales en 2.95 y 3.19 ppm, correspondientes a los protones diastereotópicos enlazados a C-16 (5'- H_a y 5'- H_b). Todas

¹⁰⁰ Silvertstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric identification of organic compounds*. New York: John Wiley & Sons, **2005**, 152-156.

las moléculas (nunca antes reportadas), fueron analizadas mostrando características similares en sus desplazamientos químicos y multiplicidad (tabla 8 y 9). El análisis del espectro de RMN- ^{13}C de la 2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3ca** (figura 14), indicó el número de carbonos presentes en la molécula. La naturaleza de cada carbono es revelada de acuerdo con la ubicación en las distintas regiones del espectro, demostrando coherencia con la estructura de la molécula en estudio. Se resalta la presencia del carbono carbonílico C-13 en 174.60 ppm, los carbonos pertenecientes al anillo aromático en la región de 127-113 ppm y los carbonos metilénicos y metílicos en la región de 47-17 ppm. La superposición del espectro DEPT-135 sobre el de ^{13}C permitió distinguir las señales que pertenecen a los cuatro carbonos metilénicos, ya que la señal de estos aparecen con fase negativa, del mismo modo los tres carbonos cuaternarios al no registrar señal alguna en DEPT-135 (figura 14).

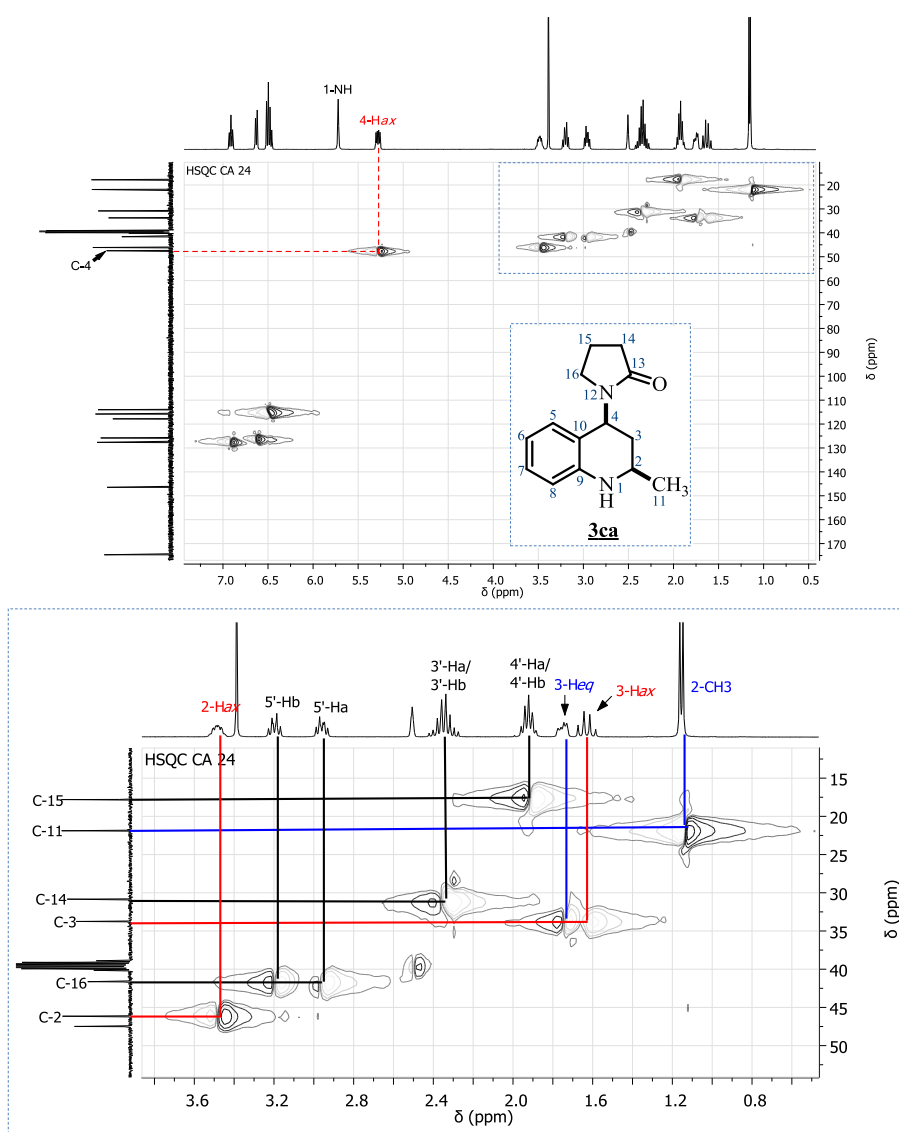
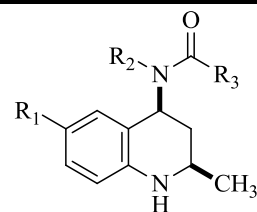


Figura 13. Acoplamiento heteronuclear HSQC ^1H - ^{13}C de la THQ **3ca**.

Tabla 8. Desplazamiento químico (δ_{H} , ppm), multiplicidad y contantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN- ^1H de las THQs **3aa-3ce**.

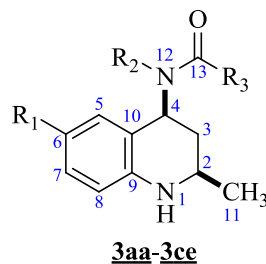
Comp.	DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ_{H} , ppm), MULTIPLICIDAD Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz)												
	Protones aromáticos				Protón amídico	Protón amínico	Protones metínicos		Protones metilénicos		Protones metílicos	Protones de sustituyentes en:	
	5- H_{Ar}	6- H_{Ar}	7- H_{Ar}	8- H_{Ar}	4-NH	1-NH	4- H_{ax}	2- H_{ax}	3- H_{eq}	3- H_{ax}	2- CH_3	C-6	C-4
3aa	7.09, dd, $J = 7.7, 0.84$	7.02, td, $J = 7.7, 7.5, 0.58$	6.67, td, $J = 7.7, 7.5, 0.84$	6.48, dd, $J = 7.5, 0.58$	5.87 d, $J = 8.4$	3.78, s	5.39, ddd, $J = 11.4, 8.4, 6.2$	3.53, dqd, $J = 11.4, 6.3, 2.1$	2.26, ddd, $J = 11.4, 6.2, 2.1$	1.45, q, $J = 11.4$	1.20, d, $J = 6.3$	-	8.29, s, 4-COH
3ab	6.53, s	-	6.59, d, $J = 8.4$	6.45, d, $J = 8.4$	8.35, d, $J = 8.4$	5.30, s	5.12, ddd, $J = 11.5, 8.4, 3.5$	3.36-3.34, m	1.98-1.94, m	1.39, q, $J = 11.5$	1.11, d, $J = 5.7$	3.60, s, 6-OCH ₃	8.19, s, 4-COH
3ac	7.56, d, $J = 1.3$	-	7.51, dd, $J = 8.5, 1.3$	6.48-6.46, m	8.28, d, $J = 9.3$	6.46, s	5.12, ddd, $J = 12.2, 9.3, 4.2$	3.55, dqd, $J = 12.2, 6.3, 2.1$	2.04, td, $J = 12.2, 4.2, 2.1$	1.42, q, $J = 12.2$	1.18, d, $J = 6.3$	2.35, s, 6-COCH ₃	8.23, s, 4-COH
3ad	7.53, s	-	7.48, d, $J = 8.2$	6.44, d, $J = 8.2$	8.35, d, $J = 8.7$	6.29, s	5.14-5.07, m	3.55-3.45, m	2.00-1.94, m	1.39, q, $J = 11.6$	1.15, d, $J = 5.7$	7.57, 6.85, s, 6-CONH ₂	8.22, s, 4-COH
3ae	7.53, s	-	7.50-7.52, m	6.48, d, $J = 8.3$	8.41, d, $J = 8.9$	6.57, s	5.11, ddd, $J = 11.8, 8.9, 6.5$	3.59-3.51, m	2.02-1.93, m	1.41, q, $J = 11.8$	1.17 d, $J = 6.1$	12.05, br. s, 6-COOH	8.25, s, 4-COH
3ba	6.49-6.44, m	6.92-6.86, m	6.49-6.44, m	6.92-6.86, m	8.12, d, $J = 8.9$	5.66, s	5.02, ddd, $J = 11.8, 8.9, 6.0$	3.44-3.38, m	1.95-1.89, m	1.38, q, $J = 11.8$	1.12, d, $J = 6.2$	-	1.88, s, 4-COCH ₃
3bb	6.51, s	-	6.58, d, $J = 8.5$	6.43, d, $J = 8.5$	8.15, d, $J = 8.7$	5.28, s,	5.05-4.98, m	3.30-3.37, m	1.96-1.90, m	1.36, q, $J = 11.7$	1.10, d, $J = 6.0$	3.60, s, 6-OCH ₃	1.89, s, 4-COCH ₃
3bc	7.52, s	-	7.55, d, $J = 8.3$	6.48, d, $J = 8.3$	8.18, d, $J = 8.8$	6.73, s	5.02, ddd, $J = 11.5, 8.8, 5.4$	3.55, dqd, $J = 11.5, 6.3, 2.6$	2.02-1.96, m	1.38, q, $J = 11.5$	1.17, d, $J = 6.3$	2.35, s, 6-COCH ₃	1.94, s, 4-COCH ₃
3bd	7.51, s	-	7.48, dd, $J = 8.4, 1.9$	6.44, d, $J = 8.4$	8.16, d, $J = 9.0$	6.27, br. s	5.02, ddd, $J = 12.0, 9.0, 5.5$	3.49, dqd, $J = 12.0, 6.3, 2.6$	1.97, ddd, $J = 12.0, 5.5, 2.6$	1.36, q, $J = 12.0$	1.15, d, $J = 6.3$	7.58, 6.88, s, 6-CONH ₂	1.93, s, 4-COCH ₃
3be	7.52, s	-	7.50-7.52, m	6.47, d, $J = 9.0$	8.21, d, $J = 9.0$	6.54, s	5.01, ddd, $J = 11.8, 9.0, 5.3$	3.53, dqd, $J = 11.8, 6.3, 2.5$	1.95-1.98, m	1.38, q, $J = 11.8$	1.16, d, $J = 6.3$	11.9, br., s, 6-COOH	1.93, s, 4-COCH ₃
3ca	6.62, d, $J = 7.5$	6.53-6.44, m	6.91, td, $J = 7.5, 7.5, 0.9$	6.53-6.44, m	-	5.72, s	5.27, dd, $J = 11.8, 5.7$	3.48, dqd, $J = 11.8, 6.2, 2.1$	1.75, ddd, $J = 11.8, 5.7, 2.1$	1.62, q, $J = 11.8$	1.15, d, $J = 6.2$	-	3.19, 2.95, 2.34, 1.92
3cb	6.22, d, $J = 2.7$	-	6.59, dd, $J = 8.7, 2.7$	6.47, d, $J = 8.7$	-	5.31, s	5.27, dd, $J = 11.9, 6.1$	3.42-3.34, m	1.73, ddd, $J = 11.9, 6.1, 1.8$	1.60, q, $J = 11.9$	1.13, d, $J = 6.2$	3.59, s, 6-OCH ₃	3.19, 2.95, 2.34, 1.92
3cc	7.21, s	-	7.57, dd, $J = 8.5, 1.7$	6.53, d, $J = 8.5$	-	6.77, s	5.25, dd, $J = 11.9, 5.2$	3.61, dqd, $J = 11.9, 6.3, 2.3$	1.81, ddd, $J = 11.9, 5.2, 2.3$	1.63, q, $J = 11.9$	1.19, d, $J = 6.3$	2.36, s, 6-COCH ₃	3.22, 2.99, 2.38, 1.95
3cd	7.51, s	-	7.63, d, $J = 8.5$	6.40, d, $J = 8.5$	-	6.59, s	5.33-5.15, m	3.64-3.48, m	1.99-1.88, m	1.68-1.55, m	1.17, d, $J = 6.2$	7.23, 6.30 s, 6-CONH ₂	3.17, 2.97, 2.35, 2.07
3ce	7.22, s	-	7.51, d, $J = 8.4$	6.52, d, $J = 8.4$	-	6.59, s	5.25, dd, $J = 12.0, 4.7$	3.62-3.54, m	1.79, ddd, $J = 12.0, 4.7, 2.6$	1.63, q, $J = 12.0$	1.18, d, $J = 6.1$	12.04, s, 6-COOH	3.59, 2.98, 2.37, 1.94



3aa-3ce

Tabla 9. Desplazamiento químico (δ_C , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN- ^{13}C de las THQs **3aa-3ce**.

Comp.	DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ_C , ppm)														
	Carbonos aromáticos				Carbono carbonílico	Carbonos cuaternarios		Carbonos terciarios		Carbono secundario	Carbono primario	Sustituyente en C-6		Sustituyente en C-4	
	C-5	C-6	C-7	C-8	C-13	C-9	C-10	C-2	C-4	C-3	C-11	CH ₃	C=O	CH ₃	CH ₂
3aa	127.0	117.9	128.5	114.5	161.3	120.9	145.3	44.7	44.9	37.9	22.3	-	-	-	-
3ab	112.1	150.7	113.9	114.8	161.1	121.8	140.1	46.3	44.2	37.6	21.9	55.3	-	-	-
3ac	127.1	124.3	128.9	112.0	160.9	119.0	149.6	45.7	43.5	36.3	21.2	25.5	194.5	-	-
3ad	126.7	119.4	127.5	112.0	161.2	120.6	148.2	45.8	43.7	36.9	21.6	-	168.0	-	-
3ae	128.4	116.5	129.7	112.3	161.2	119.5	149.5	45.8	43.6	36.5	21.5	-	167.6	-	-
3ba	126.6	115.5	127.4	113.4	169.2	121.3	145.7	46.0	45.1	37.5	21.9	-	-	27.7	-
3bb	113.6	140.1	114.6	112.4	169.2	122.6	150.6	45.4	45.4	33.7	22.0	55.3	-	22.7	-
3bc	127.2	124.4	129.3	112.0	169.4	120.2	149.9	45.9	44.9	36.6	21.5	25.8	194.8	22.8	-
3bd	126.8	148.3	127.4	112.0	169.3	120.6	120.1	45.9	45.0	37.1	21.7	-	168.1	22.9	-
3be	126.8	120.6	127.4	112.0	169.3	120.1	148.3	45.9	45.0	37.1	21.7	-	168.1	22.9	-
3ca	125.8	115.8	127.6	113.9	174.6	117.8	146.4	46.1	47.4	33.7	21.8	-	-	-	30.8/17.8/41.6
3cb	111.2	150.9	113.9	115.3	174.7	119.2	140.7	46.4	47.7	33.8	21.9	55.3	-	-	30.8/17.8/41.7
3cc	126.3	150.5	129.4	112.5	174.8	116.7	124.6	45.9	47.1	33.0	21.4	25.9	194.9	-	30.8/18.0/41.6
3cd	127.8	148.9	125.8	112.7	174.8	116.7	120.8	45.9	47.3	33.4	21.6	-	168.0	-	30.9/17.9/41.6
3ce	127.5	150.2	129.8	112.8	174.7	116.7	150.1	46.0	47.2	33.1	21.5	-	167.5	-	30.8/18.0/41.7



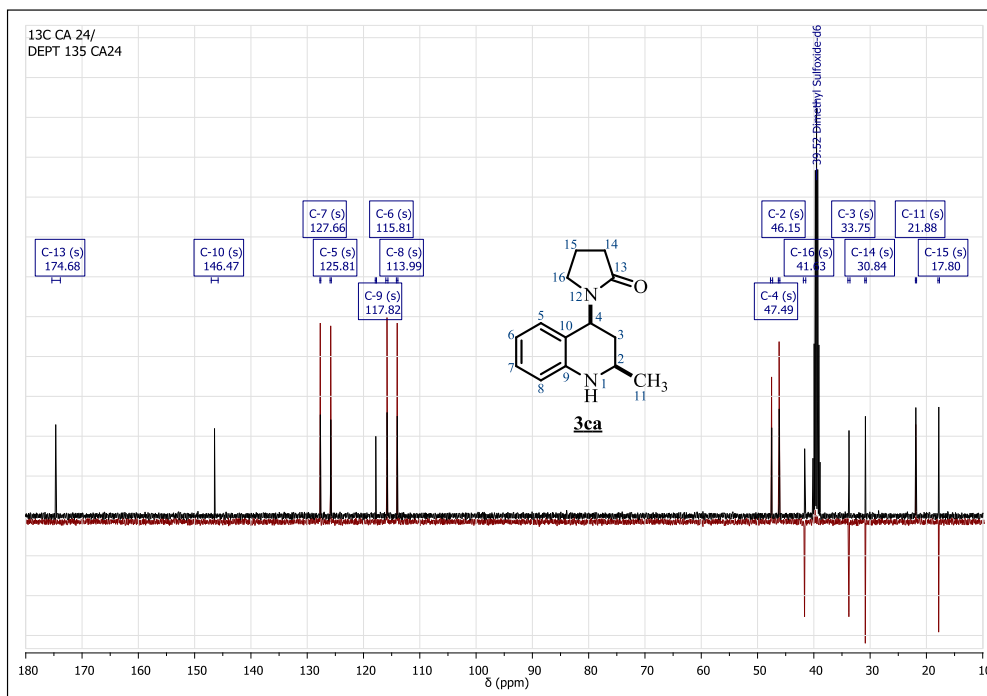


Figura 14. Asignación y superposición del espectro DEPT-135 sobre de RMN- ^{13}C de la THQ **3ca**.

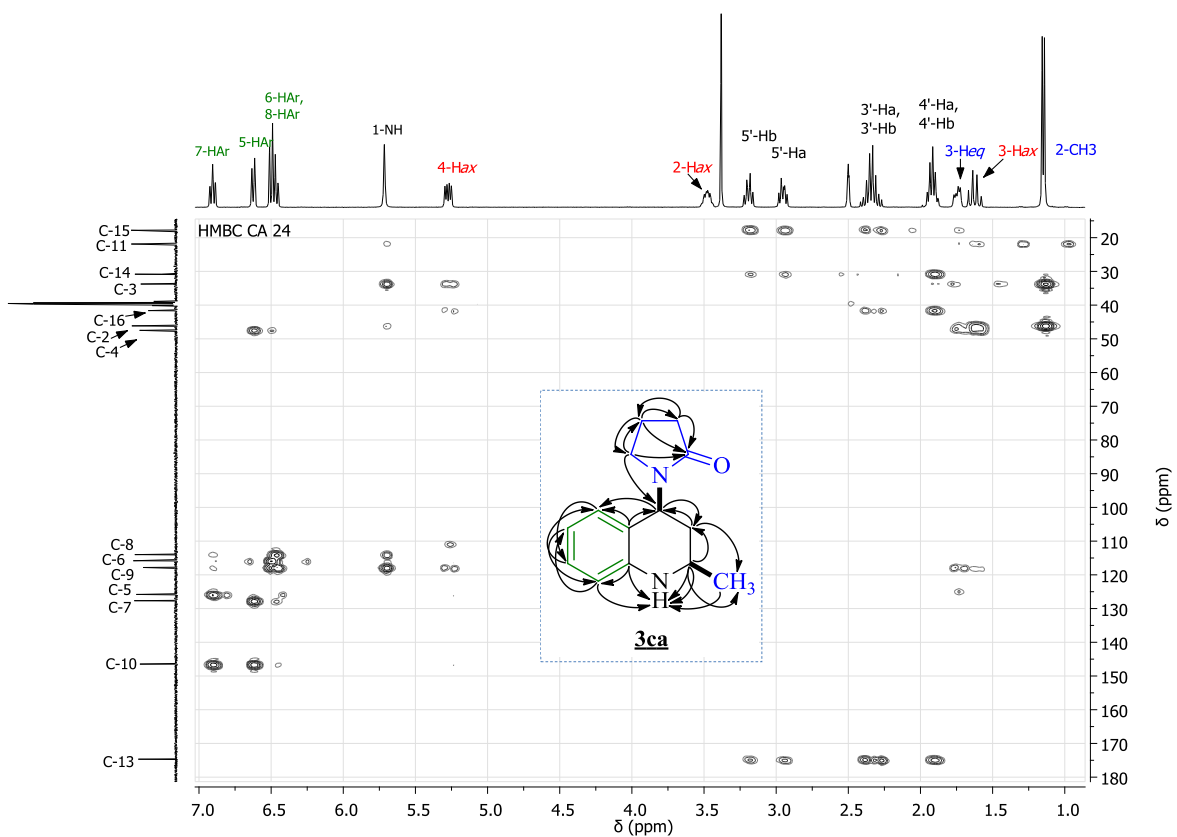


Figura 15. Espectro de correlación heteronuclear HMBC ^1H - ^{13}C de la THQ **3ca** e interacción H/C a largo alcance.

En último lugar la elucidación estructural culminó con el análisis del espectro HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) de la THQ **3ca**. Dada la capacidad del experimento de revelar las interacciones entre los núcleos ^1H - ^{13}C a través de dos o más enlaces (predominantemente a dos y tres enlaces), fue posible ratificar la coherencia en la asignación realizada, observando en el espectro los principales acoplamientos a largo alcance (figura 15).

Debido a que el núcleo benzofusionado de la THQ está constituido básicamente por un benceno unido a un anillo de piperidina (1*H*-benzo[*b*]piperidina), ésta pierde la conformación preferencial tipo silla típica de su análogo saturado hidrocarbonado (ciclohexano). La presencia de dos átomos de carbono adyacentes con hibridación sp^2 hace que la conformación se haga *aplanada* en cierta región, resultando el confórmero con el nombre y aspecto especial de *semi-silla*.^{103,104} De este modo, es posible asumir que la THQ se comporta estructuralmente como el ciclohexeno en donde los sustituyentes de los carbonos contiguos al doble enlace son designados como pseudoaxial (ax') y pseudoecuatorial (eq'). Por otro lado, los sustituyentes en los carbonos C-2 y C-3 son designados como axial (ax) y ecuatorial (eq) en cada caso (figura 16a). Dada la configuración espacial es factible realizar el estudio de la estereoquímica de la THQ **3ca**, ya que es posible identificar claramente los protones vecinos en posición diaxial (ax/ax) por su gran constante de acoplamiento entre 11 y 13 Hz. Asimismo, aquellos protones vecinos con constantes de acoplamiento entre 2 y 5 Hz, se encontraran en configuración diecuatorial (eq/eq) o axial-ecuatorial (ax/eq)¹⁰⁵ (figura 16b).

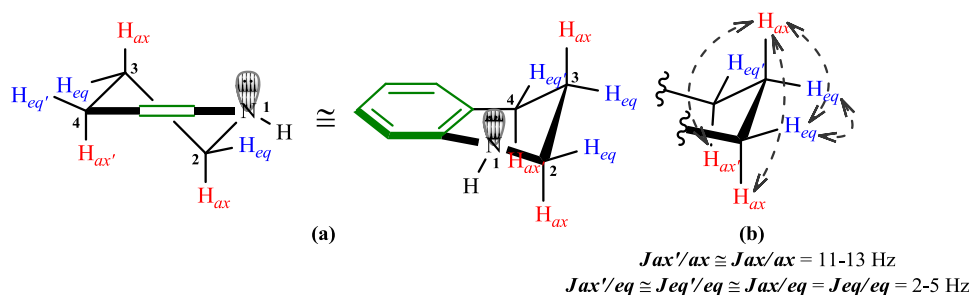


Figura 16. Clasificación de los protones anclados al anillo saturado de la quinolina.

Desplazado a 5.27 ppm como una dd aparece el protón metínico 4-H (señal desplazada hacia campos bajos debido al efecto anisotrópico del grupo amida próximo), mostrando constantes de acoplamiento de 11.8 y 5.7 Hz, características de un acoplamiento ax'/ax y ax'/eq con los protones metilénicos en C-3. Basados en los valores registrados, es posible

¹⁰³ Simpson, J. H. *Organic structure determination using 2-D NMR spectroscopy*. CA: Elsevier, **2008**, 95-100.

¹⁰⁴ Nauwelaerts, K.; Lescrinier, E.; Sclep, G.; Herdewijn, P. Cyclohexenyl nucleic acids: conformationally flexible oligonucleotides. *Nucleic Acids Research*, **2005**, *33*, 2452-2463.

¹⁰⁵ Breitmaier, E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry: a practical guide*. Englang: John Wiley & Sons, **2002**, 45-50.

afirmar que el protón enlazado a C-4 en la molécula de estudio se encuentra en la posición *ax'* (4-H_{ax'}, pseudoaxial), dejando el sustituyente 2-oxopirrolin-1-il en posición *eq'* (pseudoequatorial). Este hecho ratifica la preferencia de los sustituyentes más voluminosos por ocupar las posiciones ecuatoriales. De modo similar, es posible analizar la distribución espacial de los sustituyentes en C-2. La señal correspondiente a 2-H se observa en 3.28 ppm (corrimiento químico consistente con la proximidad de este núcleo al nitrógeno tetrahydroquinolínico), como un dqd ($J = 11.8, 5.7, 6.2$ Hz). Esta multiplicidad es debida al acoplamiento vecinal con 2-CH₃ (δ_H 1.15 ppm, d, $J = 6.2$ Hz) y ambos protones diastereotópicos en C-3. Los valores de las constantes de acoplamiento con los protones en C-3 permitieron establecer que la disposición del protón 2-H es *ax* (2-H_{ax}, axial) ya que este realiza una interacción *ax/ax* con 3-H_{ax} (δ_H 1.63 ppm, $J_{2-H_{ax}/3-H_{ax}} = 11.8$ Hz) y otra *ax/eq* con 3-Heq (δ_H 1.75 ppm, $J_{2-H_{ax}/3-Heq} = 2.1$ Hz), figura 17.

A modo de confirmación, la multiplicidad del protón 3-H_{ax} corresponde a un q (cuartete, relación 1:3:3:1) ya que realiza dos interacciones *ax/ax* y una geminal (J^2) con 4-H_{ax}, 2-H_{ax} y 3-Heq, respectivamente. Todas estas tienen el mismo nivel de interacción, es decir tiene valores de acoplamiento semejantes ($J_{ax/ax} \cong |J^2|$).[†] Este grupo de señales y las respectivas interacciones entre los protones enlazados a los carbonos C-2, C-3 y C-4 observadas en el espectro de correlación homonuclear ¹H-¹H-COSY (figura 18), constituyen una evidencia concreta de la formación del núcleo tetrahydroquinolínico.¹⁰⁶

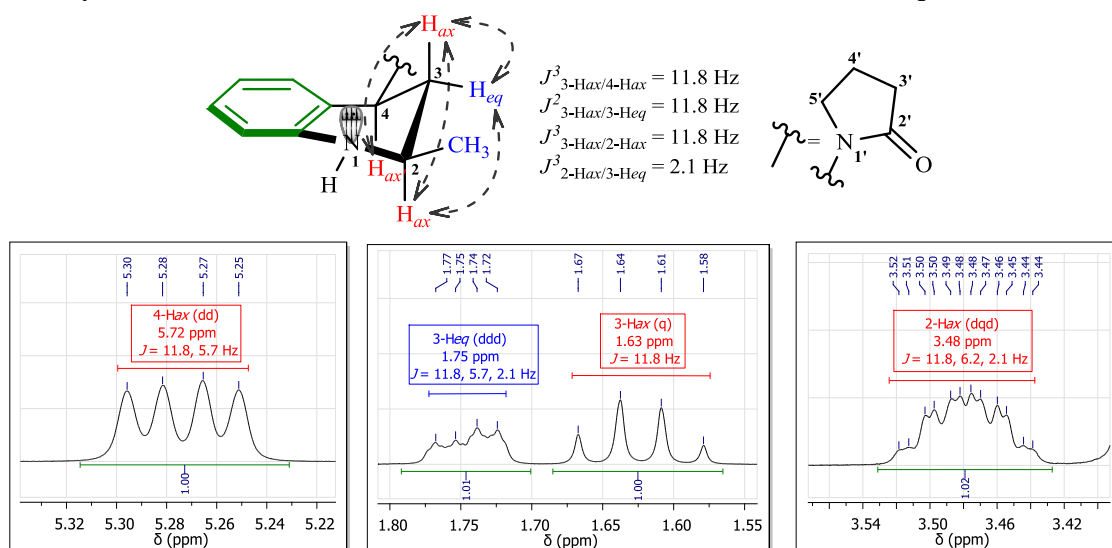


Figura 17. Regiones del espectro en las cuales se observa la multiplicidad de los protones 4-H_{ax'}, 3-Heq, 3-H_{ax} y 2-H_{ax} de la THQ **3ca**.

[†] Para espectros de primer orden ($\Delta\nu / J \geq 5$), el signo de la constante de acoplamiento no afecta la apariencia del espectro, y no puede ser determinado por simple observación; sin embargo a través de experimentos de desacoplamiento (*spin tickling*) es posible obtener el signo relativo del acoplamiento.

¹⁰⁶ Rabideau, P. W. *Conformational analysis of cyclohexenes, cyclohexadienes, and related hydroaromatic compounds*. New York: VCH, **1989**, 68-76.

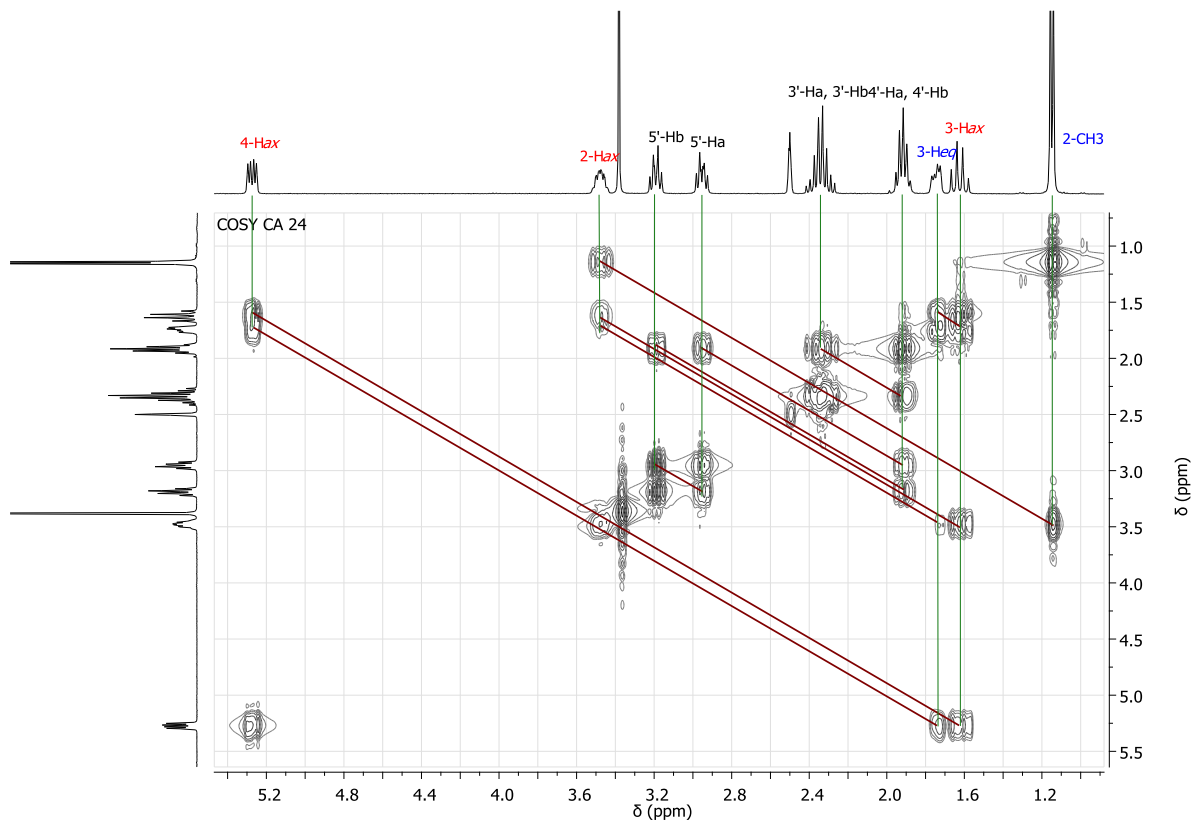
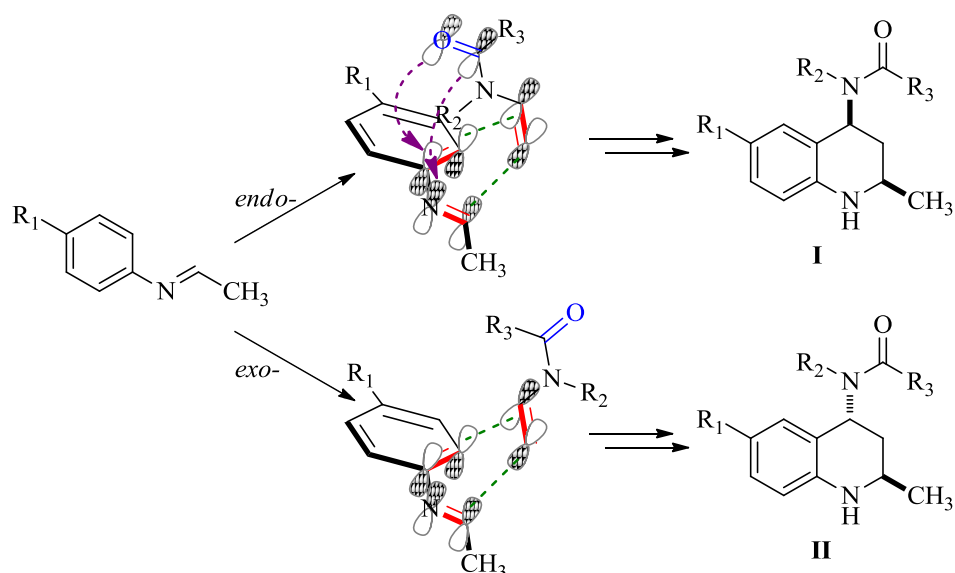


Figura 18. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de la THQ **3ca**.

De acuerdo con el registro espectral, se establece que el producto formado en la reacción imino DA tipo **ABB'**, corresponde casi exclusivamente el diastereoisómero *cis*-(2*e*,4*e*). En este, los sustituyentes enlazados a los carbonos C-2 y C-4 se encuentran en posición ecuatorial y pseudoecuatorial, respectivamente. Este hecho es observado a través de análisis de los espectros de RMN- ^1H para toda la quimioteca (tabla 8). Por tanto, se logró comprobar la alta regioselectividad y diastereoselectividad de la reacción de cicloadición [4+2] tipo dominó. Un análisis especial merece la configuración espacial adquirida por las THQs producto. Teóricamente, estas deberían existir como la mezcla de dos estereoisómeros con configuración *cis*- y *trans*- (esquema 32, **I** y **II**, respectivamente) de acuerdo con la manera como se aproxima el dienófilo sobre dieno, es decir ataque *endo* o *exo*, siguiendo el mecanismo concertado en una reacción de cicloadición [4+2] de demanda inversa imino DA.

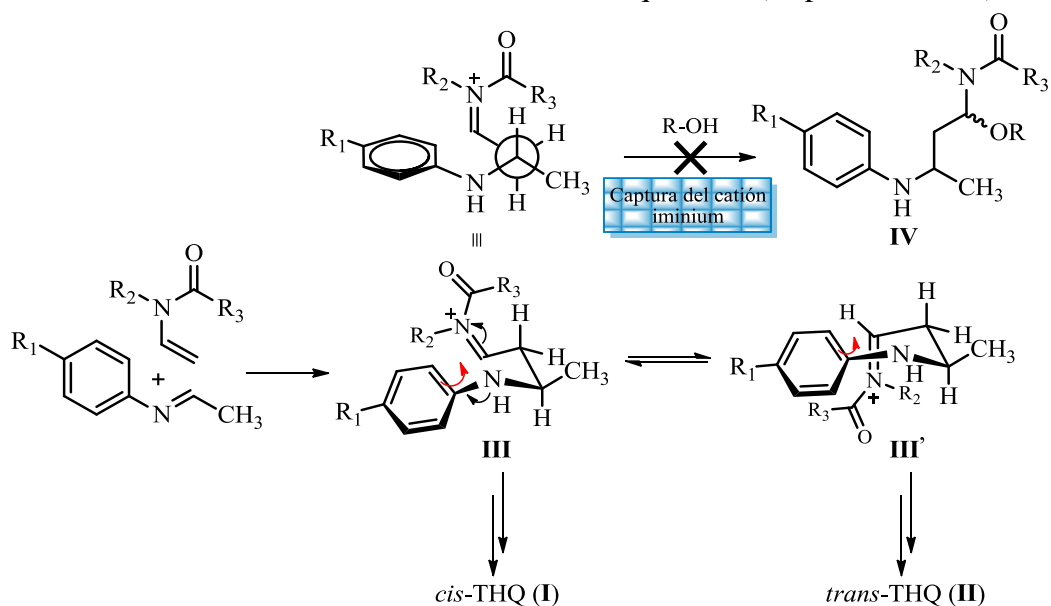
La estereoquímica de los productos obtenidos es coherente a la regla *endo*, la cual postula que el producto mayoritario será aquel que se genere a través del ataque *endo* favorecido, gracias a la interacción no enlazante de los orbitales secundarios y el dieno a través de espacio.¹⁰⁷

¹⁰⁷ Clayden J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*. England: Oxford Univ. Press, **2009**, 916-920.



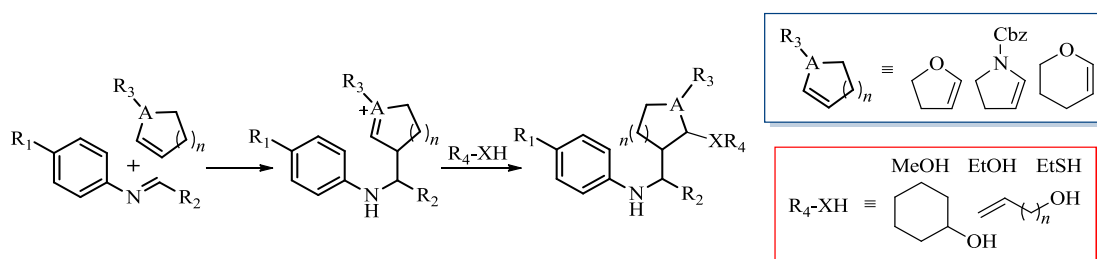
Esquema 32. Explicación de la selectividad en el mecanismo concertado por el cicloaducto *endo*.

El estereoisómero **II** existente, siempre exhibió la configuración *trans*- de acuerdo con la tenue aparición de las señales correspondientes a los protones en C-3 y C-4 (4-*Heq'*, δ_H 4.02 ppm, td, $J = 7.21, 3.48, 3.48$ Hz para la THQ **3bd**). La reacción imino DA puede proceder ya sea a través de un mecanismo concertado (esquema 32) o un mecanismo paso a paso (*stepwise*, esquema 33) dependiendo del dienófilo utilizado.³² La manera en la cual la reacción ocurre se ha convertido en un tema central de diversas investigaciones. A inicios de los años noventa surgieron diversos reportes donde demostraron que la reacción de cicloadición [4+2] es no concertada, abriendo así la posibilidad de atrapar el intermediario final con el uso de un nucleófilo externo en cantidad equimolar (respecto al dieno).



Esquema 33. Disposición y conformación espacial del intermediario catiónico en el mecanismo no concertado.

En este campo, el reporte del estudio detallado de la interacción del 2,3-dihidrofurano con diversas *N*-ariliminas mediada por AL de Lucchini y col., se convirtió en una evidencia concreta de la presencia de intermediarios de tipo iónico en la formación de THQs *via* reacción de Povarov. De esta manera es posible asociar algunos resultados obtenidos en nuestra investigación con la posibilidad de un mecanismo paso a paso. Como se muestra en la tabla 6 (pág. 52), la formación de las THQs parece ser más rápida por el uso de anilinas con grupos electro-aceptores en la posición C-4 (**1c** y **1d**) y más lenta con el uso de la anilina con un grupo electro-donador (**1b**). Esta tendencia es consistente con la reactividad en la sustitución electrofílica aromática del intermediario **III** (esquema 33). Este último paso, que corresponde a la ciclación del núcleo tetrahydroquinolínico, permite explicar la estereoquímica de los productos por la generación de los intermediarios **III** y **III'**. La disposición espacial preferencial *cis*- de los sustituyentes en C-2 y C-4, se puede explicar debido a una mayor predilección por un arreglo ecuatorial de catión *iminium* y el grupo metilo en el estado de transición tipo silla, preferido por el intermediario **III** (disposición antiperiplanar). Con estos hechos en mente, se realizó un ensayo similar al realizado por Lucchini y col., en el cual bajo las condiciones convencionales de reacción (10 % PMA, MeCN, t. a.) fue adicionado MeOH o EtOH en relación equimolar a la anilina utilizada en la reacción modelo (**1c**). Después de 10 minutos de agitación, la reacción se detuvo por la adición de 20 mL de NaHCO₃ (solución acuosa al 5 %). En esta investigación se propuso que el metanol actúa como *finalizador* del proceso dominó capturando la carga positiva del intermedio catiónico **III**, produciendo el aducto de Mannich **IV**. Sin embargo, tras el monitoreo por CCF pre- y post- purificación permanecieron inalterados los sustratos de partida. Este hecho no exime la posibilidad de un mecanismo paso a paso, ya que el carácter electrofílico de catión juega un papel primordial. En este caso es favorecido la adición de agente *finalizador* sobre especies iónicas alicíclicas, las cuales son generadas a partir del uso de dienos como las *N*-ariliminas y dienófilos como el 2,3-dihidrofurano, 2,3-dihidropirano y enaminas endocíclicas como las 2-pirrolinas *N*-sustituidas (esquema 34).



Esquema 34. RMC basada en la captura del intermediario catiónico análogo a **III**.

Este tipo de enfoque, constituye una RMC que combina muchos elementos de una síntesis ideal, tales como la simplicidad operacional, economía atómica, eficiencia en la formación de enlaces y acceso a complejidad molecular a partir de simples materiales de partida. La posibilidad de utilizar sustratos de diferente naturaleza hace de este método el adecuado para el descubrimiento de fármacos. Esta metodología es aprovechada en la generación de

oxaciclos diversamente funcionalizados basados en reacciones de cuatro-componentes que involucra atrapamiento del intermediario final oxocarbónium.¹⁰⁸

4.3 Catálisis micelar, síntesis de tetrahidroquinolinas vía reacción imino Diels-Alder de demanda inversa en medio acuoso.

En varios reportes, se ha demostrado que la velocidad de reacciones químicas de todos los tipos pueden ser alteradas al realizarlas en medio acuoso, en especial si existe la presencia de moléculas anfifílicas (aquellas que poseen una región hidrofílica- cabeza - y una hidrofóbica- cola - en su estructura). Este tipo de moléculas tiene la capacidad de formar agregados supra-moleculares llamados *micelas*, a través del ensamble de sus estructuras en un arreglo regular.¹⁰⁹ El uso de soluciones micelares como medio de reacción ofrece posibilidades inigualables en el control de la reacción, debido a que las micelas pueden solubilizar y concentrar los reactantes en sus pequeños volúmenes. De igual forma logran estabilizar intermediarios, productos, pre-orientar sustratos de acuerdo con la naturaleza de reacción y la micela y, por último, inducir la polarización y generación de cargas.¹¹⁰ De todos los aspectos antes resaltados, la solubilización de sustancias orgánicas insolubles o medianamente solubles en agua es, sin duda, el proceso más importante y valioso al momento de evaluar el uso de una solución micelar como medio de reacción. La polaridad y el contenido de agua en las diferentes regiones de la micela juegan un papel vital tanto en la velocidad de la reacción como en el proceso de disolución. La región comprendida entre la parte más alejada del núcleo micelar y la región próxima a las cabezas polares (capa de *Stern*) se comporta como una *fase orgánica* con una polaridad cercana a la del etanol puro. Ésta promueve la disolución a través un equilibrio dinámico, generado entre la inserción de moléculas del sustrato hacia el interior de la micela y la salida de moléculas de agua de hidratación desde el interior de la misma.¹¹¹ Son numerosos los reportes que plantean el uso de micelas en medio acuoso como medio de reacción, todos ellos confluyen en que las ventajosas propiedades que conlleva el uso de agua como solvente alternativo, constituyen la opción que sigue de la mejor manera los lineamientos de la química verde.

Algunas de las moléculas anfifílicas comúnmente utilizadas en la formación de micelas son mostradas en la tabla 10. Todos estos cumplen un importante requisito para la formación de micelas, teniendo una larga cadena alquílica ($> C_{10}$). Cuando la cola hidrofóbica alcanza una longitud determinada, estos compuestos reducen considerablemente la tensión

¹⁰⁸ Jimenez, O.; De la Rosa, G.; Lavilla, R. Straightforward access to a structurally diverse set of oxacyclic scaffolds through a four-component reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6521-6525.

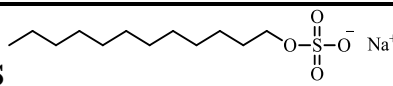
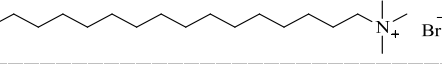
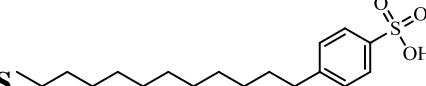
¹⁰⁹ Texter, J. *Reactions And Synthesis In Surfactant Systems*. New York: Taylor & Francis Group, **2001**, 68-80.

¹¹⁰ Kerton, F. M. *Alternative green Solvents*. England: RSC, **2009**, 12-21.

¹¹¹ Mubofu1, E. B.; Engberts, Surfactant-assisted specific-acid catalysis of Diels–Alder reactions in aqueous media. *J. Phys. Org. Chem.*, **2007**, *20*, 764–770.

superficial del agua y se les conoce como *tensoactivos* (o surfactantes, si este tiene también la capacidad de disminuir la tensión superficial). El grupo hidrofílico puede ser aniónico como el dodecil sulfato de sodio (SDS), catiónico como el bromuro de cetiltrimetil amonio (CTAB) o no-iónico como el ácido dodecil-*p*-toluensulfónico (ADPTS). La concentración crítica micelar (CMC) es la concentración más baja en la cual se forman micelas esféricas y es afectada por factores como la naturaleza del soluto, el pH de medio y la temperatura.¹¹²

Tabla 10. Principales agentes surfactantes utilizados en la generación de micelas y su CMC.

Surfactante	CMC (mM) [†]
 <p>SDS</p>	8.2
 <p>CTAB</p>	9.2
 <p>ADPTS</p>	3.0

[†] CMC a 25 °C.

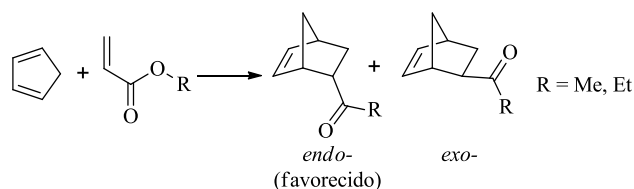
En este contexto, y basados en los resultados preliminares obtenidos en la búsqueda de medios de reacción para la reacción modelo (tabla 6, entrada 11, página 52), se desarrolló un estudio paralelo que describe el uso soluciones micelares como medio de reacción en la generación de THQ *via* reacción imino DA tipo **ABB'**. La primera reacción de DA utilizando como solvente solo agua fue reportada por ellos mismos, Otto Diels y Kurt Alder en 1931.¹¹³ Trabajos posteriores demostraron el aumento en la velocidad y selectividad, conseguidos con el uso de este solvente.¹¹⁴ Sin embargo, la adición de surfactantes al medio de reacción y la noción de la CMC recibió poca atención hasta 1998, donde un estudio detallado acerca del uso de soluciones micelares en sus CMCs, para la reacción entre ésteres de acrilatos y ciclopentadieno, propuso la relación entre en aumento en la velocidad y la selectividad por el cicloadducto *endo*, de acuerdo con la pre-orientación y el ambiente generado alrededor de la micela (esquema 35).¹¹⁵

¹¹² Tascioglu, S. Micellar solutions as reaction media. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1113-1152.

¹¹³ Fisher, L. R.; Oakenfull, D. G. Micelles in Aqueous Solution. *Chem. Soc. Rev.*, **1977**, *6*, 25-42

¹¹⁴ Dwars, T.; Paetzold, E.; Oehme, G. Reactions in Micellar Systems. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7174-7199.

¹¹⁵ Castro, D.; Hailes, H. Studies on the use of surfactants in aqueous Diels-Alder reactions. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2211-2214.



Esquema 35. Primer reporte de la influencia del ambiente micelar en la selectividad en una reacción DA.

Con estos hechos en mente, sumados al 46 % de rendimiento obtenido con uso de SDS/H⁺/H₂O (pH = 1), se realizaron varios ensayos que tenían como finalidad evaluar el uso de CTAB y el ADPTS como surfactantes en la reacción modelo. Pese a su carácter anfifílico y la posibilidad de generar micelas del ADPTS y el CTAB no se dio ninguna reacción a pH neutro, permaneciendo inalterados los sustratos de partida (tabla 11, entradas 2-5).

Tabla 11. Resultados con el uso de agentes surfactantes en la reacción modelo imino DA.

Entrada	Medio	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rto. (%)
1	SDS/H ⁺ /H ₂ O	t.a.	2	46
2	ADPTS/H ₂ O	t.a.	2	NR
3		60	4	
4	CTAB/H ₂ O	t.a.	3	NR
5		60	4	

Con los resultados obtenidos, se dio inicio a la optimización de las condiciones de reacción utilizando como medio de reacción el SDS en solución acuosa a temperatura ambiente. Para este propósito se analizó la relación entre el rendimiento, la concentración y el pH del medio (tabla 12). Los resultados obtenidos muestran que las condiciones óptimas de reacción, corresponden al uso del SDS/H₂O en una concentración de 12 mM y un pH entre 1.0 y 2.4 (tabla 12, entradas 3 y 4).

Tabla 12. Condiciones óptimas de reacción en el uso de soluciones micelares como medios de reacción.

Entrada	Medio	Concentración (mM)	Tiempo (h)	pH	Rto. (%) [†]	
1	SDS/H ₂ O	5	4	1.0	56	
2		8.2	4		96	
3		12	4		98	
4		12		4	2.4	98
5				5	3.4	58
6				5	4.7	15
7				5	7.0	NR

[†]Rendimiento determinado por CG-EM.

De esta manera, se establecieron favorablemente las condiciones de reacción para la generación de THQs utilizando como medio de reacción una solución micelar. De acuerdo con las revisiones sobre la acción de las micelas en el medio de reacción, se propone un mecanismo para la reacción modelo que está representado en la figura 19. La naturaleza polar de los sustratos de partida (**1c** y **2b**) y de los intermediarios propuestos, indicaría que la posición de estos en el medio micelar sería cercana a la región polar, es decir entre la capa de Stern y la superficie de la misma.¹¹⁶ Dado el pH del medio de reacción, es posible suponer que los protones ácidos interaccionan como contra-aniones de las cabezas polares, generando un volumen en la región próxima a la micela que concentraría los sustratos de partida debido a su carácter hidrófobo, aumentando así las colisiones bimoleculares.

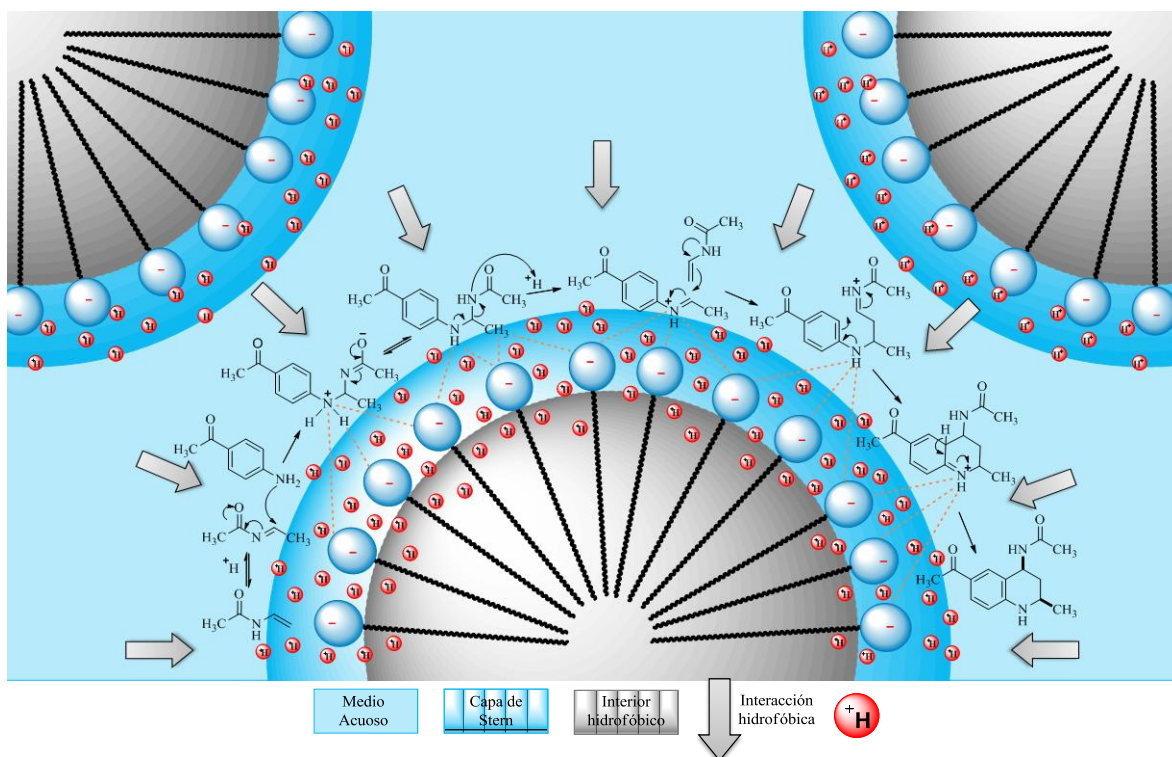


Figura 19. Mecanismo propuesto en la generación de THQs *vía* reacción imino DA, e interacción con la micela formada.

¹¹⁶ Rispens, T; Engberts, J. Micellar catalysis of Diels-Alder reactions: substrate positioning in the micelle. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7369–7377.

5. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los objetivos logrados en la presente investigación se puede concluir que:

- Se generó una quimioteca compuesta de 15 nuevas 4-amidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas a través de una metodología que implica el uso del ácido fosfomolibdico (PMA), un heteropoliácido catalogado como catalizador *verde* que actúa de manera eficiente en la reacción imino Diels-Alder tipo dominó entre arilaminas y *N*-vinilamidas.
- El análisis realizado por RMN para todos los miembros de la quimioteca permitió establecer que los productos de interés fueron obtenidos con un alta diastereoselectividad, resaltando la orientación pseudoecuatorial y ecuatorial de los sustituyentes más voluminosos en el anillo saturado del núcleo tetrahydroquinolínico.
- A través de simples ensayos fue posible exponer algunos indicios de la manera cómo actúan el CAN y el PMA en la catálisis de la reacción antes mencionada.
- La evaluación realizada de los diversos catalizadores utilizados, permitió encontrar un nuevo catalizador nunca antes reportado en la síntesis de tetrahydroquinolinas *vía* reacción imino Diels-Alder tipo dominó, este es el $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ con un rendimiento del 64 %.
- El estudio de las condiciones óptimas de reacción permitió, por primera vez, establecer un protocolo que implica el uso soluciones micelares como medio de reacción en la síntesis de tetrahydroquinolinas. Éste se convierte en el primer reporte hecho hasta el momento acerca del uso de catálisis micelar en la reacción de Diels-Alder de demanda inversa.
- Sin duda, los protocolos sintéticos desarrollados reúnen muchos de los principios y requerimientos que demandan la química sintética moderna y la química verde, ya que se hace uso de una reacción multicomponente tipo **ABB'** que permite la construcción del núcleo heterocíclico de interés a través de la interacción de solo dos componentes con una alta eficiencia en la formación de enlaces haciendo uso de un catalizador altamente eficiente, estable, seguro y multifuncional, aplicando el concepto básico de la síntesis combinatoria el cual permitió la construcción de una quimioteca con una alta diversidad molecular; y, por último, la implementación soluciones acuosas como medio de reacción, hecho que lo convierte en solvente alternativo para la química verde.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Boldi, A. *Combinatorial Synthesis of Natural Product-Based Libraries*. New York: Taylor & Francis, **2006**, 15-18. (b) Couve-Bonnaire, S.; Chou, D.; Gan, Z.; Arya, P. A Solid-Phase, Library Synthesis of Natural-Product-Like Derivatives from an Enantiomerically Pure Tetrahydroquinoline Scaffold. *J. Comb. Chem.*, **2004**, *6*, 73-77.
2. Abdollahi-Alibeik, M.; Pouriaievali, M. 12-Tungstophosphoric acid supported on nano sized MCM-41 as an efficient and reusable solid acid catalyst for the three-component imino Diels–Alder reaction. *React. Kinet. Mech. Cat.*, **2011**, *104*; 235-348.
3. Ahmed, A. E.; Farooqui, M. Y. Comparative toxicities of aliphatic nitriles. *Toxicol. Lett.*, **1982**, *12*, 157-163.
4. Akiyama, T. Stronger Brønsted Acids. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5744-5758.
5. Alcántara, A.; Piló-Veloso, D.; Nelson, D. A Study of the formation and stability of N-Alkylbutanimines by ¹H-NMR spectroscopy. *J. Braz. Chem. Soc.*, **1996**, *7*, 225-232.
6. Al-Ekabi, H.; Mayo, P. D. Surface photochemistry: the cds photoinduced dimerization of N-vinylcarbazole. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6277-6284.
7. Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. Modern variants of the Mannich reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1044-1070.
8. Asolkar, R.; Schröder, D.; Heckmann R.; Lang, S.; Wagner-Döbler, I.; Laatsch, H. Helquinoline, a new tetrahydroquinoline antibiotic from *Janibacter limosus*. *J. Antibiot.*, **2004**, *57* 17-23.
9. Batey, R.; Powell, D.; Acton, A.; Lough, A. Dysprosium(III) catalyzed formation of hexahydrofuro [3,2-c] quinolines via 2:1 coupling of dihydrofuran with substituted anilines. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 7935-7939.
10. Batey, R.; Simoncic, P.; Lin, D.; Smyj, R.; Lough, A. A three-component coupling protocol for the synthesis of substituted hexahydropyrrolo[3,2-c]quinolines. *Chem. Commun.*, **1999**, 651-652.
11. Baudelle, R.; Melnyk, P.; Déprez, B.; Tartar, A. Parallel synthesis of polysubstituted tetrahydroquinolines. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4125-4140.
12. Bedoya, M.; Abad, M.; Calonge, E.; Astudillo, L.; Gutierrez, M.; Kouznetsov, V.; Alcami, J.; Bermejo, P. Quinoline-based compounds as modulators of HIV transcription through NF-κB and Sp1 inhibition. *Antiviral Research*, **2010**, *87*; 338-343.
13. Beletskaya, I. P.; Kustov, L. M. Catalysis as an important tool of green chemistry. *Russ. Chem. Rev.*, **2010**, *79*, 441-461.
14. Bensaude, O.; Chevrier, M.; Dubois, J. E. Lactim-lactam tautomeric equilibria of 2-hydroxypyridines. 1. Cation binding, dimerization, and interconversion mechanism in aprotic solvents. A spectroscopic and temperature-jump kinetic study. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7055-7060.
15. Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Jiang, H. Total synthesis of the Rubrolone. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 12169-12173.

16. Breiemaier, E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry: a practical guide*. Englang: John Wiley & Sons, **2002**, 45-50.
17. Bulbule, V.; Rivas, K. 2-Oxotetrahydroquinoline-based antimalarials with high potency and metabolic stability. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 384-387.
18. Carell, T.; Wintner, E.; Sutherland, A. New promise in combinatorial chemistry: synthesis, characterization, and screening of small-molecule libraries in solution. *Chem. & Biol.*, **1995**, *2*, 171-183.
19. Castro, D.; Hailes, H. Studies on the use of surfactants in aqueous Diels-Alder reactions. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2211-2214.
20. Cavani, F.; Mezzogori, R.; Pigamo, A.; Trifiro, F. Synthesis of methacrylic acid by selective oxidation of isobutane, catalysed by Keggin-type polyoxometalates: relationship between catalytic performance, reaction conditions and chemical-physical features of the catalyst. *Surf. Chem. Catal.*, **2000**, *3*, 523-531.
21. Chen, J.; Spear, S. K.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D. Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media. *Green Chem.*, **2005**, *7*, 64-82.
22. Chen, L.; Li, C. Domino reaction of anilines with 3,4-dihydro-2H-pyran catalyzed by cation-exchange resin in water: an efficient synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives. *Green Chem.*, **2003**, *5*, 627-629.
23. Clayden J.; Greevs, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*. England: Oxford Univ. Press, **2009**, 916-920.
24. Cunningham, D.; Lin, W.; Hoth, L. R.; Danley, D. E.; Ruggeri, R. B.; Geoghegan, K. F.; Chrnyk, B. A.; Boyd, J. G. Biophysical and biochemical approach to locating an inhibitor binding site on cholesteryl ester transfer protein. *Bioconjugate Chem.*, **2008**, *19*, 1604-1613.
25. Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G. Chiral phosphoric acid-catalyzed enantioselective three-component Povarov reaction using enecarbamates as dienophiles: highly diastereo- and enantioselective synthesis of substituted 4-Aminotetrahydroquinolines. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 14804-14813.
26. Dermeche, L.; Thouvenot, R.; Hocine, S.; Rabia, C. Preparation and characterization of mixed ammonium salts of Keggin phosphomolybdate". *Inorg. Chim. Act.*, **2009**, *362*, 3896-3900.
27. Dewick, P. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. 2^a Ed. New York: John Wiley; **2002**, 30-35.
28. Di Fabio, R.; Tranquillini, E.; Bertani, B.; Alvaro, G.; Micheli, F.; Sabbatini, F.; Pizzi, M. D.; Pentassuglia, G.; Pasquarello, A.; Messeri, T.; Donati, D.; Ratti, E.; Arban, R.; Forno, G. D.; Reggiani, A.; Barnaby, R. Enantiomerically pure tetrahydroquinoline derivatives as in vivo potent antagonists of the glycine binding site associated to the NMDA receptor. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 3863-3866.
29. Durga, R. S.; Jayashankaranb, M.; Raghunathan, R. Indium trichloride catalyzed one-pot synthesis of indolo[2,1-a]pyrrolo[4',3':2,3]-7a,8,13,13b-tetrahydroquinolines

- through intramolecular imino Diels–Alder reactions. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 4139-4142.
30. Dwars, T.; Paetzold, E.; Oehme, G. Reactions in Micellar Systems. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7174-7199.
 31. Eastman, R. T.; Buckner, F. S.; Yokoyama, K.; Gelb, M. H.; Van Voorhis, W. C. Fighting parasitic disease by blocking protein farnesylation. *J. Lipid Res.*, **2006**, *30*, 2-5.
 32. Eastman, R. T.; White, J.; Hucke, O.; Bauer, K.; Yokoyama, K.; Nallan, L.; Chakrabarti, D.; Verlinde, M. H.; Rathod, P. K.; Van Voorhis, W. C. Resistance to a Protein Farnesyltransferase Inhibitor in *Plasmodium falciparum*. *J. Biol. Chem.*, **2005**, *280*, 13554-13559.
 33. Fassina, G.; Miertus, S. *Combinatorial Chemistry and Technologies: Methods and Applications*. 2^a Ed. New York: Taylor & Francis, **2005**, 79-83.
 34. Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O. *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*. Weinheim: WILEY-VCH; **2008**, 3-11.
 35. Firouzabadi, H.; Jafar, A. A. Heteropoly acids, their salts and polyoxometalates as heterogenous, efficient and eco-friendly catalysts in organic reactions: some recent advances. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2005**, *2*, 85-114.
 36. Fisher, L. R.; Oakenfull, D. G. Micelles in Aqueous Solution. *Chem. Soc. Rev.*, **1977**, *6*, 25-42
 37. Glushkov, V. A.; Tolstikov, A. G. Synthesis of substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinones by the Povarov reaction. New potentials of the classical reaction. *Russ. Chem. Rev.*, **2008**, *77*, 137-159.
 38. Gravert, D. J.; Janda, K. D. Organic synthesis on soluble polymer supports: liquid-phase methodologies. *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 489-509.
 39. Grob, R.; Barry, E. F. *Modern practice of gas chromatography*. 4^a Ed. New Jersey: John Wiley & Sons; **2004**, 895-902.
 40. Groenendaal, B. *Multicomponent Reactions: Studies toward Scaffold and Stereochemical Diversity*. Universiteit Amsterdam, Dutch Science Foundation, **2009**, 10-15.
 41. Han, B.; Jia, X.; Jin, X.; Zhou, Y.; Yang, L.; Liu, Z.; Yu, W. A CAN-initiated aza-Diels–Alder reaction for a facile synthesis of 4-amido-N-yl tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3545-3547.
 42. Hiessböck, R.; Wolf, C.; Richter, E.; Hitzler, M.; Chiba, P.; Kratzel, M.; Ecker, G. Synthesis and in vitro multidrug resistance modulating activity of a series of dihydrobenzopyrans and tetrahydroquinolines. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*; 1921-1926.
 43. Holmes, J. L.; Aubry, C.; Mayer, P. M. *Assigning Structures to Ions in Mass Spectrometry*. New York: CRC Press, **2007**, 88-90.
 44. Houk, K. N. Generalized frontier orbitals of alkenes and dienes. Regioselectivity in Diels-Alder reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4092-4094.
 45. Ikan, R. *Selected Topics in the Chemistry of Natural Products*. Singapore: World Scientific; **2008**, 20-23.

46. Izumia, Y.; Urabea, K.; Onakab, M. Recent advances in liquid-phase organic reactions using heteropolyacid and clay. *Catal. Surv. Jpn.*, **1977**, *12*, 17-23.
47. Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasté, I.; Moulis, C. Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochemistry*, **1999**, *51*, 1167-1169.
48. Jarvest, R. L.; Berge, J. M.; Berry, V.; Boyd, H. F.; Brown, M. J.; Elder, J. S.; Forrest, A. K.; Fosberry, A. P.; Gentry, D. R.; Hibbs, M. J.; Jaworski, D. D.; Hanlon, P. J.; Pope, A. J.; Rittenhouse, S.; Sheppard, R. J.; Slater-Radosti, C.; Worby, A. Nanomolar inhibitors of *Staphylococcus aureus* methionyl tRNA synthetase with potent antibacterial activity against Gram-positive pathogens. *J. Med. Chem.*, **2002**, *4*, 1959-1962.
49. Jimenez, O.; De la Rosa, G.; Lavilla, R. Straightforward access to a structurally diverse set of oxacyclic scaffolds through a four-component reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6521-6525.
50. Katsoulis, D. A Survey of Applications of Polyoxometalates. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 359-387. (b) Kozhevnikov, I.V. Advances in catalysis by heteropolyacids. *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, *56*, 811-825.
51. Kerton, F. M. *Alternative green Solvents*. England: RSC, **2009**, 12-21.
52. Kerton, F. M. *Alternative Solvents for Green Chemistry*. RSC Green Chemistry Book Series; Cambridge: RCS., **2009**, 181-185.
53. Kobayashi, S.; Komiyama, S.; Ishitani, H. A convenient method for library construction: parallel synthesis of β -amino ester and quinoline derivatives in liquid phase using $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ -catalyzed three-component reactions. *Biotechnol. Bioeng.*, **1998**, *61*, 23-231.
54. 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.
55. Kouznetsov, V. V.; Bello Forero, J. S.; Amado Torres, D. F. A simple entry to novel spiro dihydroquinoline-oxindoles using Povarov reaction between 3-N-aryliminoisatins and isoeugenol. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5855-5857.
56. Kouznetsov, V.; Merchan, D.; Ortiz, C.; Meléndez, C. Inexpensive phthalic acid promoted domino Povarov reaction between anilines and N-vinylamides: an efficient preparation of privileged 4-substituted 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline scaffolds. *Synthesis*, **2011**, *24*, 4011-4016.
57. Kumar, A.; Srivastava, S.; Gupta, G.; Chaturvedi, V.; Sinha, S.; Srivastava, R. Natural product inspired diversity oriented synthesis of tetrahydroquinoline scaffolds as antitubercular agent. *Comb. Sci.*, **2011**, *13*; 65-71.
58. Kumar, K.; Baskaran, S. A facile, catalytic, and environmentally benign method for selective deprotection of tert-butyldimethylsilyl ether mediated by phosphomolybdic acid supported on silica gel. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4520-4523.

59. Lam, K. S. Discovery of novel metabolites from marine actinomycetes. *Curr. Opin. Microb.*, **2006**, *9*, 245-251.
60. Lee, S.; Kadam, S. Mannich-type reactions of in situ generated *N*-acyliminium ions from α -amido *p*-tolylsulfones with silyl enolates". *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2011**, *32*, 3738-3742.
61. Lin, X.; Cui, S.; Wang, Y. A highly efficient synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines by molecular iodine-catalyzed domino reaction of anilines with cyclic enol ethers. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4509-4512.
62. Liu, H.; Liu, F.; Zou, D.; Dai, G. Asymmetric synthesis of novel tetrahydroquinoline derivatives with a sugar building block and their bioactivities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 1821-1824.
63. McLafferty, F. W.; Tureček, F. *Interpretation of Mass Spectra*. 4th Ed. CA: Sausalito; **1993**, 76-86.
64. Menéndez, J. C.; Sridharan, V. Cerium(IV) Ammonium Nitrate as a catalyst in organic synthesis. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 3805-3849.
65. Merchan, D. R.; Rojas, F. R.; Kouznetsov, V. V. Highly diastereoselective synthesis of new heterolignan-like 6,7-methylenedioxy-tetrahydroquinolines using the clove bud essential oil as raw material. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*; 1388-1391.
66. Misono, M.; Ono, I.; Koyano, G.; Aoshima, A. Heteropolyacids. versatile green catalysts usable in a variety of reaction media. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1305-1311.
67. Misono, M.; Ono, I.; Koyano, G. Aoshima, A. Heteropolyacids. Versatile green catalysts usable in a variety of reaction media. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 1305-1311.
68. Morales-Ramos, A.; Mecom, J.; Kiesow, T.; Graybill, T.; Brown, G.; Londregan, A.; Morrow, D.; Zhao, S.; Marino Jr, J. Tetrahydro-4-quinolinamines identified as novel P2Y1 receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 6222-6226.
69. Mubofu1, E. B.; Engberts, Surfactant-assisted specific-acid catalysis of Diels–Alder reactions in aqueous media. *J. Phys. Org. Chem.*, **2007**, *20*, 764–770.
70. Muñoz, A.; Sojo, F.; Merchan, D. R.; Kouznetsov, V. V.; Arvelo, F. Cytotoxic effects of new trans-2,4-diaryl-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and their interaction with antitumoral drugs gemcitabine and paclitaxel on cellular lines of human breast cancer. *Chem. Bio. Interact.*, **2011**, *189*, 215-221.
71. Nagaiah, K.; Sreenu, D.; Srinivasa, R.; Vashishta, Rao, G.; Yadav, J. S. Phosphomolybdic acid-catalyzed efficient one-pot three-component aza-Diels–Alder reactions under solvent-free conditions: a facile synthesis of trans-fused pyrano- and furanotetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4409-4413.
72. Nair, V.; Mathew, J.; Radhakrishnan, K. V. Oxidative addition of 1,3-dicarbonyl compounds to alkenes mediated by cerium(IV) ammonium nitrate and manganese(III) acetate: a comparative study. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1996**, *1*, 1487-1490.
73. Nauwelaerts, K.; Lescrinier, E.; Sclep, G.; Herdewijn, P. Cyclohexenyl nucleic acids: conformationally flexible oligonucleotides. *Nucleic Acids Research*, **2005**, *33*, 2452-2463.

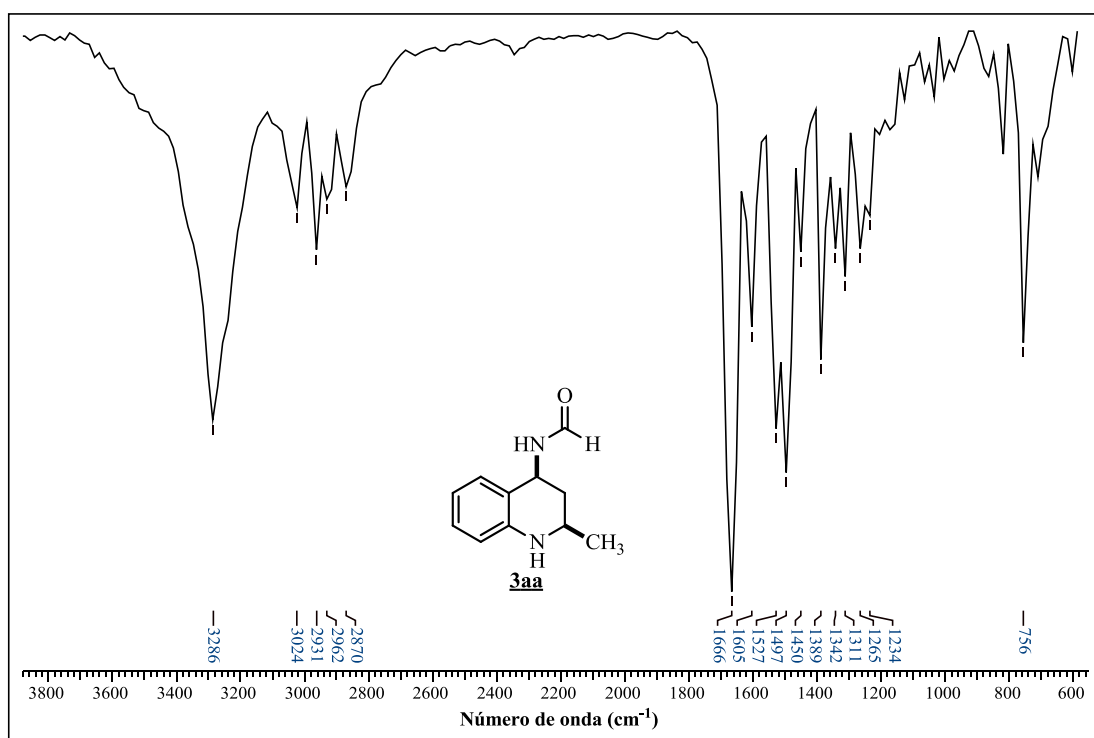
74. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. The Diels-Alder reaction in total synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1668-1698.
75. Niwa, T.; Takeda, N.; Kaneda, N.; Hashizume, Y.; Nagatsu, T. Presence of tetrahydroisoquinoline and 2-methyl-tetrahydroquinoline in parkinsonian and normal human brains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1987**, *144*, 1084-1089.
76. Omura, S.; Nakagawa, A.; Hashimoto, H.; Oiwa, R.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Shibukawa, N.; Kojima, Y. Benzastatins A, B, C, and D: new free radical scavengers from *Streptomyces nitrosporeus* 30643. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activities". *J. Antibiot.*, **1980**, *33*, 1395-1399.
77. Pagliero, R.; Lusvardi, S.; Pierini, A. Synthesis, stereoelectronic characterization and antiparasitic activity of new 1-benzenesulfonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Bioorg. & Med. Chem.*, **2010**, *18*, 142-150.
78. Parmenon, C.; Guillard, J.; Caignard, D.; Audinot-Bouchez, V. 4,4-Dimethyl-1,2,3,4 tetrahydroquinoline-based PPAR α/γ agonists. Part I: Synthesis and pharmacological evaluation. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2009**, *18*, 1617-1622.
79. Pizzio, L. R.; Vázquez, P. G.; Cáceres, C. V.; Blanco, M. N. Supported Keggin type heteropolycompounds for ecofriendly reactions. *Appl. Catal., A*, **2003**, *256*, 125-139.
80. Pomilio, A. B.; Vitale, A. A.; *Métodos experimentales de laboratorio en química orgánica*. Washington D. C., Secretaria general OEA, **1988**, 1-13.
81. Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, **1963**, 2039-2041.
82. Powell, D.; Batey, R. Total synthesis of the alkaloids martinelline and martinellie acid via a hetero Diels-Alder multicomponent coupling reaction. *Org. Lett.*, **2002**, *41*, 2913-2916.
83. Rabideau, P. W. *Conformational analysis of cyclohexenes, cyclohexadienes, and related hydroaromatic compounds*. New York: VCH, **1989**, 68-76.
84. Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in organic synthesis*. Weinheim: WILEY-VCH, **2001**, 337-357.
85. Richards, S. A.; Hollerton, J. C.; *Essential practical NMR for organic chemistry*. United Kingdom: John Wiley & Sons; **2011**, 47-59.
86. Rispens, T.; Engberts, J. Micellar catalysis of Diels-Alder reactions: substrate positioning in the micelle. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7369-7377.
87. Silvertin, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric identification of organic compounds*. New York: John Wiley & Sons, **2005**, 152-156.
88. Simpson, J. H. *Organic structure determination using 2-D NMR spectroscopy*. CA: Elsevier, **2008**, 95-100.
89. Solingapuram, K.; Tokarz, M.; Malunchuk, A.; Zheng, C.; Gilbert, T.; Klumpp, D. *N*-Heterocyclic superelectrophiles and evidence for single electron transfer chemistry". *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14388-14389.
90. Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, C. CAN-catalyzed three-component reaction between anilines and alkyl vinyl ethers: stereoselective synthesis of 2-methyl-

- 1,2,3,4-tetrahydroquinolines and studies on their aromatization. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 673-681.
91. Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 7157-7259.
 92. Stashenko, E. E. *Espectrometria de Masas: interpretación de espectros de masas*. UIS, CENIVAM, 2010.
 93. Stringer, M. B.; Underwood, D. J.; Bowie, J. H.; Allison, C. E.; Donchi, K. F.; Derrick, P. J. Is the McLafferty rearrangement of ketones concerted or stepwise? The application of kinetic isotope effects. *Org. Mass Spectrom.*, **1992**, *27*, 270-276.
 94. Stuart, B. *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. Chichester: John Wiley & Sons; **2004**, 80-85.
 95. Su, D. S.; Lim, J. J.; Tinney, E.; Wan, B. L.; Young, M. B.; Anderson, K. D.; Rudd, D.; Munshi, V.; Bahnck, C.; Felock, P. J.; Lu, M.; Lai, M. T.; Touch, S.; Moyer, G.; DiStefano, D. J.; Flynn, J. A.; Liang, Y.; Sanchez, R.; Prasad, S.; Yan, Y.; Perlow-Poehnelt, R.; Torrent, M.; Miller, M.; Vacca, J. P.; Williams, T. M.; Anthony, N. Substituted tetrahydroquinolines as potent allosteric inhibitors of reverse transcriptase and its key mutants. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 5119-5123.
 96. Su, D.; Lim, J. Substituted tetrahydroquinolines as potent allosteric inhibitors of reverse transcriptase and its key mutant. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 5119-5123.
 97. Tascioglu, S. Micellar solutions as reaction media. *Tetrahedron*, *1996*, *52*, 1113-1152.
 98. Tejedor, D.; García-Tellado, F. Chemo-differentiating ABB' multicomponent reactions. Privileged building blocks. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 484-491.
 99. Texter, J. *Reactions and synthesis in surfactant systems*. New York: Taylor & Francis Group, **2001**, 68-80.
 100. Thevis, M.; Kohler, M.; Schänzer, W. New drugs and methods of doping and manipulation. *Drug Discovery Today*, **2008**, *13*, 59-66.
 101. Todres, Z. V. *Ion-Radical Organic Chemistry: Principles and Applications*. 2a Ed., New York: CRC Press; **2009**, 227-232.
 102. Vargas Méndez, L. Y.; Zacchino, S.; Kouznetsov, V. Synthesis of new 4-methyl-2-(4-pyridyl)-1,2,3,4 tetrahydroquinolines as potent antifungal compounds. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21*, 105-111.
 103. Varma, P.; Srinivasa, A.; Mahadevan, K. Efficient InCl₃/H₂O-catalyzed one-pot stereoselective synthesis of *cis*-2-methyl-4-amido-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives. *Synth. Commun.*, **2011**, *41*, 2186-2194.
 104. Wang, X.; Quan, Z.; Wang, F.; Wang, M.; Zhang, Z.; Li, Z. PEG-SO₃H as catalyst for 3,4-dihydropyrimidones *via* Biginelli reaction under microwave and solvent-free conditions. *Synth. Commun.*, **2006**, *36*, 451-456.

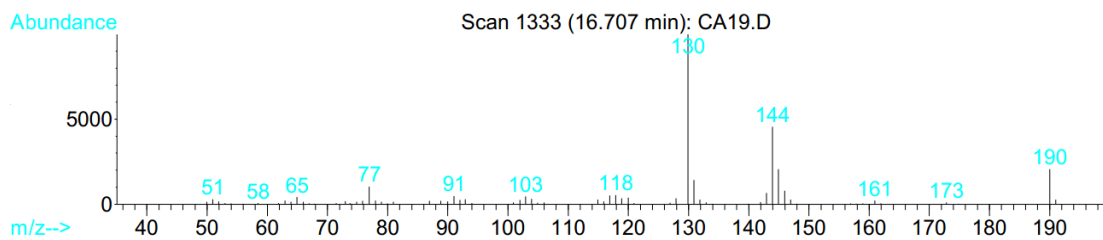
105. Wentworth, P. J.; Janda, K. D. Liquid-phase chemistry: recent advances in soluble polymer-supported catalysts, reagents and synthesis. *Chem. Commun.*, **1999**, 3, 1917-1924.
106. Witherup, M.; Ransom, W.; Graham, C.; Bernard, M.; Salvatore, J.; Lumma, C.; Anderson, S.; Pitzenberger, S. M.; Varga, S. L. Martinelline and Martinellic acid, novel G-protein linked receptor antagonists from the tropical plant *Martinella iquitosensis* (Bignoniaceae). *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 6682-6685.
107. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The Conservation of Orbital Symmetry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 781-932.
108. Wright, W.; Addae-Kyereme, J.; Breen, A. G.; Brown, J.; Cox, F.; Croft, L.; Gökçek, Y.; Kendrick, H.; Phillips, M.; Pollet, L. Synthesis and evaluation of cryptolepine analogues for their potential as new antimalarial agents. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 3187-3190.
109. Xu, H.; Zuend, S.; Woll, M.; Tao, Y.; Jacobsen, E. Asymmetric cooperative catalysis of strong Brønsted acid-promoted reactions using chiral ureas. *Science*, **2010**, 327, 986-990.
110. Yadav, J. S.; Reddy, B.; Sadasiv, K.; Reddy, P. Montmorillonite clay-catalyzed [4+2] cycloaddition react a facile synthesis of pyrano- and furanoquinolines. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 3853-3856.
111. Zhang, J.; Li, C. InCl₃-catalyzed domino reaction of aromatic amines with cyclic enol ethers in water: a highly efficient synthesis of new 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3969-3971.
112. Zhang, W.; Guo, Y.; Liu, Z.; Jin, X.; Yang, L.; Liu, Z. Photochemically catalyzed Diels–Alder reaction of arylimines with N-vinylpyrrolidinone and N-vinylcarbazole by 2,4,6-triphenylpyrylium salt: synthesis of 4-heterocycle-substituted tetrahydroquinoline derivatives. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 1325-1333.
113. Zhang, Y.; Deschepper, D. J.; Gilbert, T. M.; Say, K. S.; Klump, D. A. Superacid promoted reactions of N-acyliminium salts and evidence for the involvement of superelectrophiles. *Chem. Commun.*, **2007**, 10, 4032-4034.
114. Zhou, Y.; Jia, X.; Li, R.; Liu, Z.; Wu, L. Nitrosonium (NO⁺) initiated and cation radical-mediated imino Diels-Alder reaction. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8937-8939.

7. ANEXOS

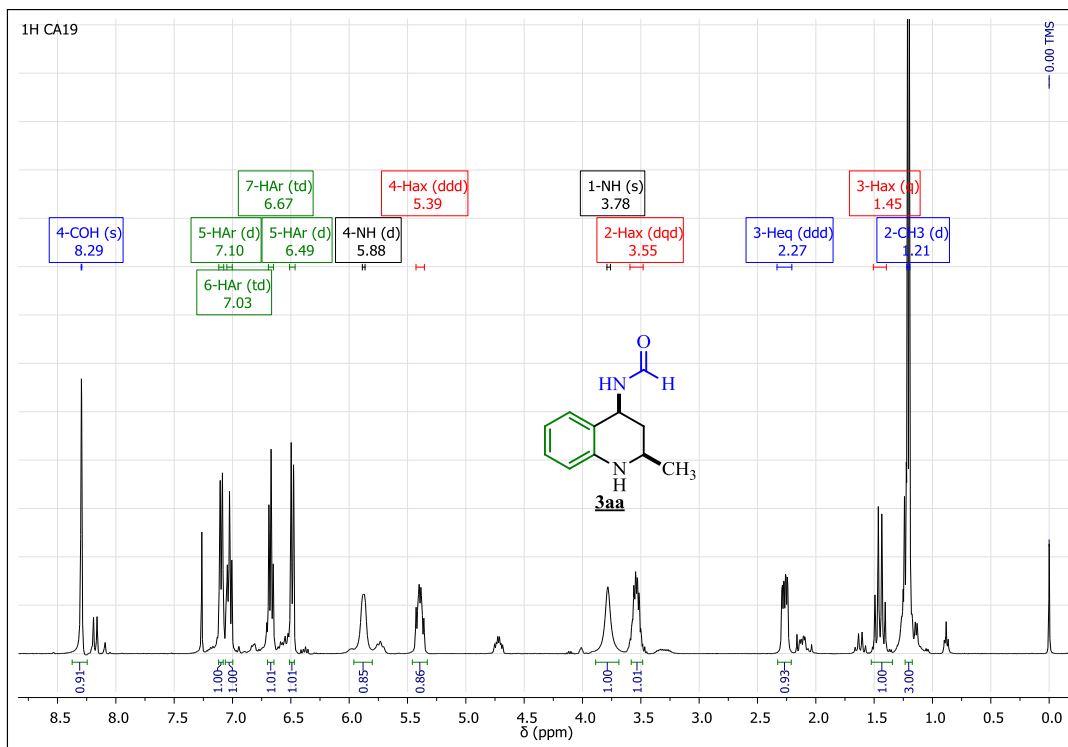
Anexo A. Espectro IR de la *cis*-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3aa**.



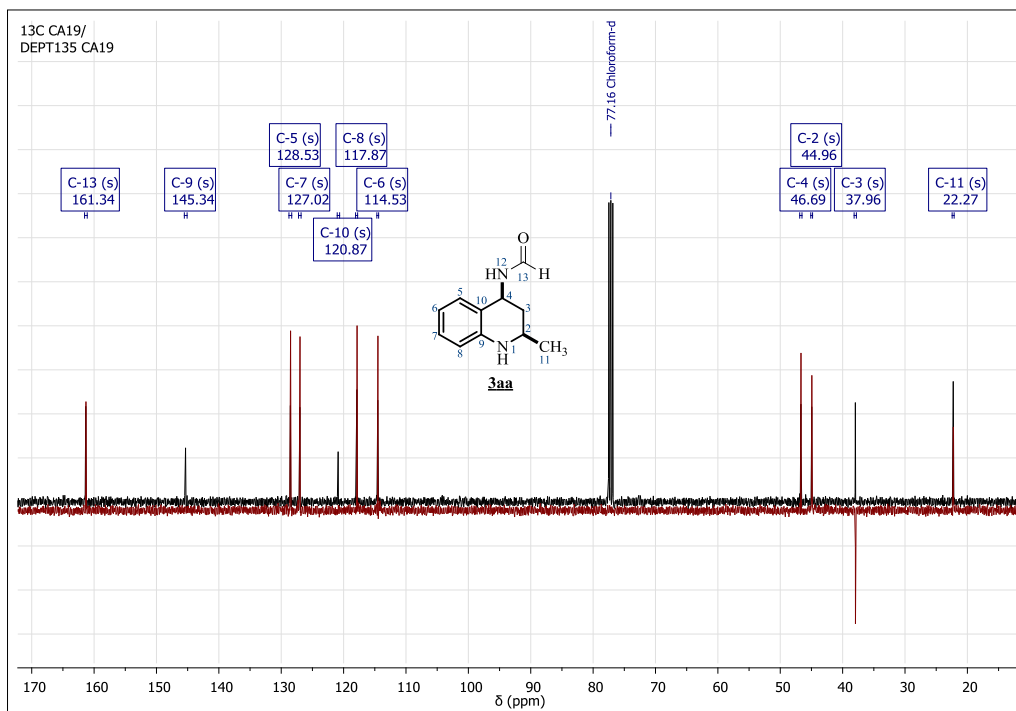
Anexo B. Espectro de masas de la *cis*-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3aa**.



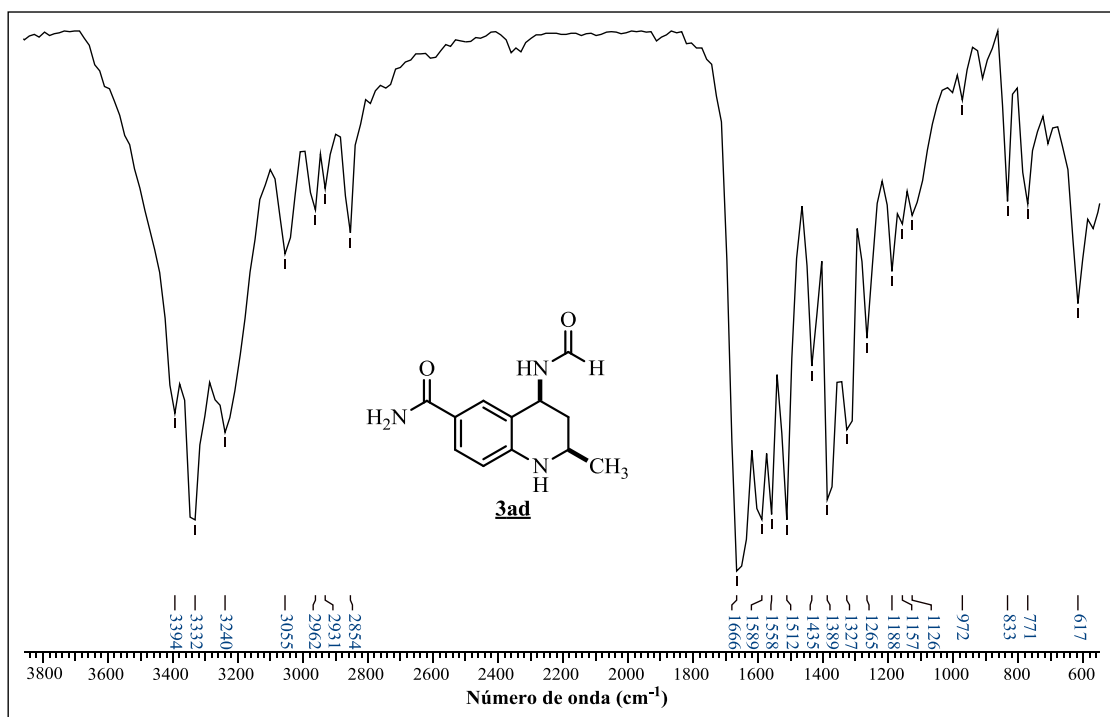
Anexo C. Espectro de RMN-¹H de la *cis*-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3aa**.



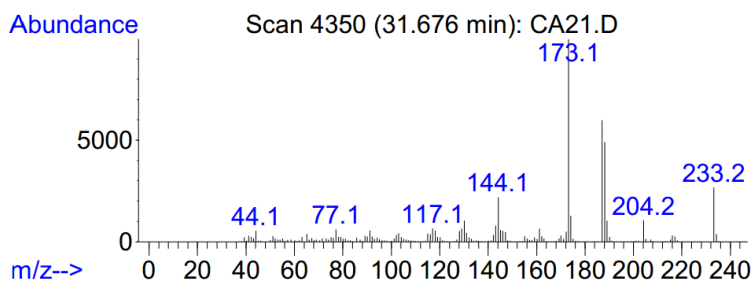
Anexo D. Superposición del espectro de RMN ¹³C/DEPT-135 de la *cis*-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3aa**.



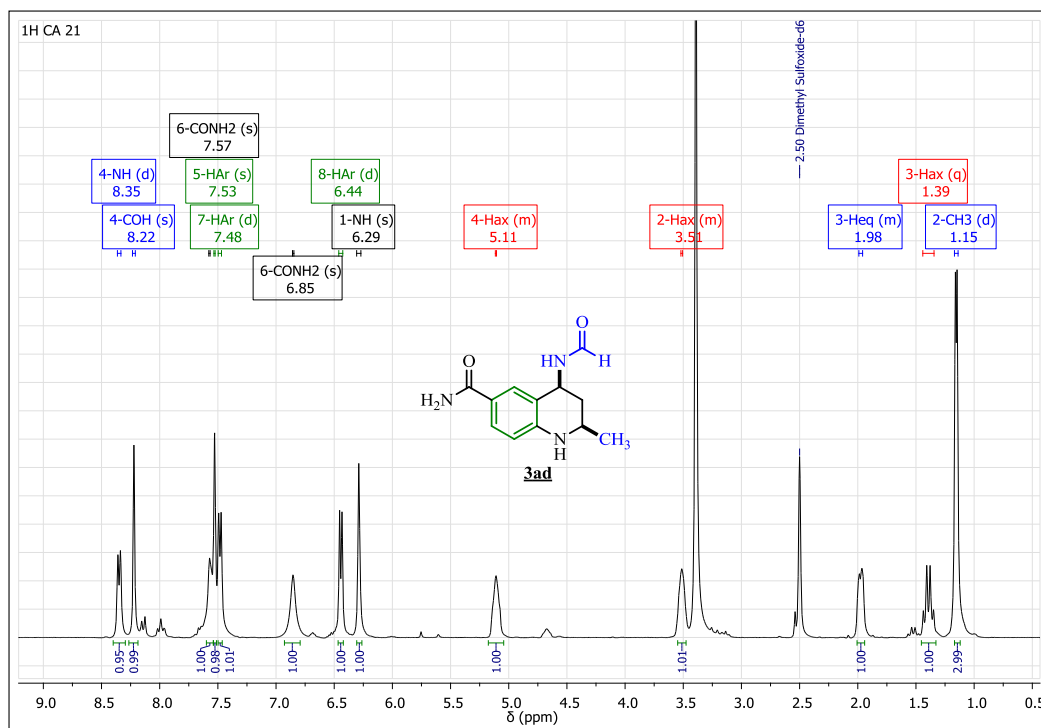
Anexo E. Espectro IR de la *cis*-6-carbamoil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3ad**.



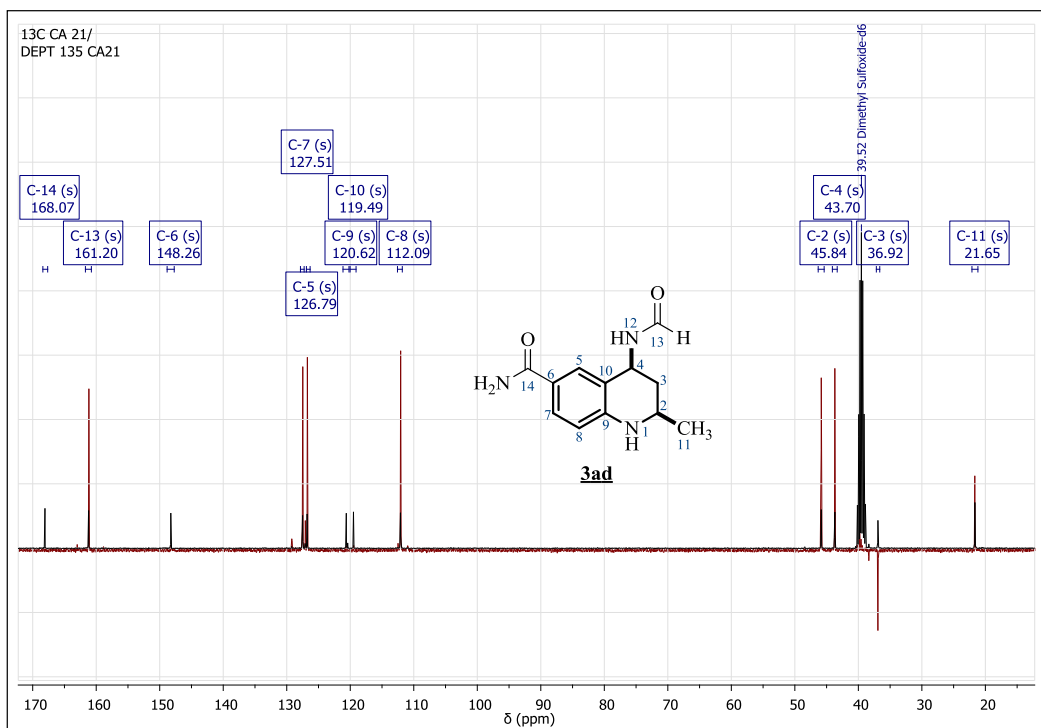
Anexo F. Espectro de masas de la *cis*-6-carbamoil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3ad**.



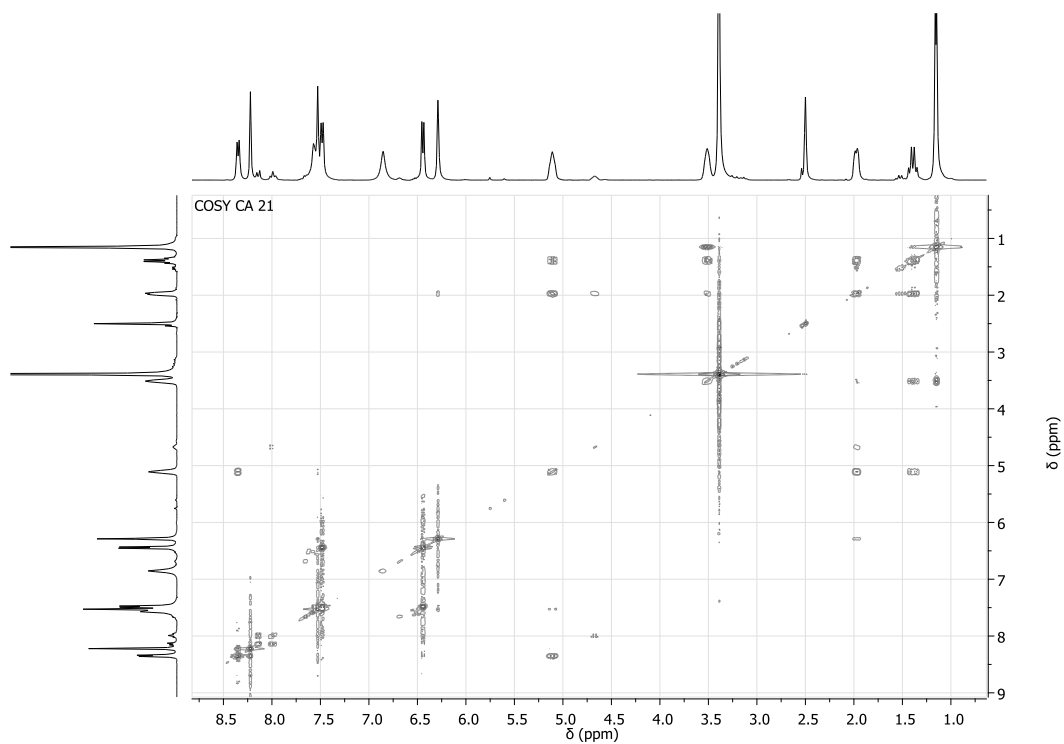
Anexo G. Espectro de RMN-¹H de la *cis*-6-carbamoyl-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3ad**.



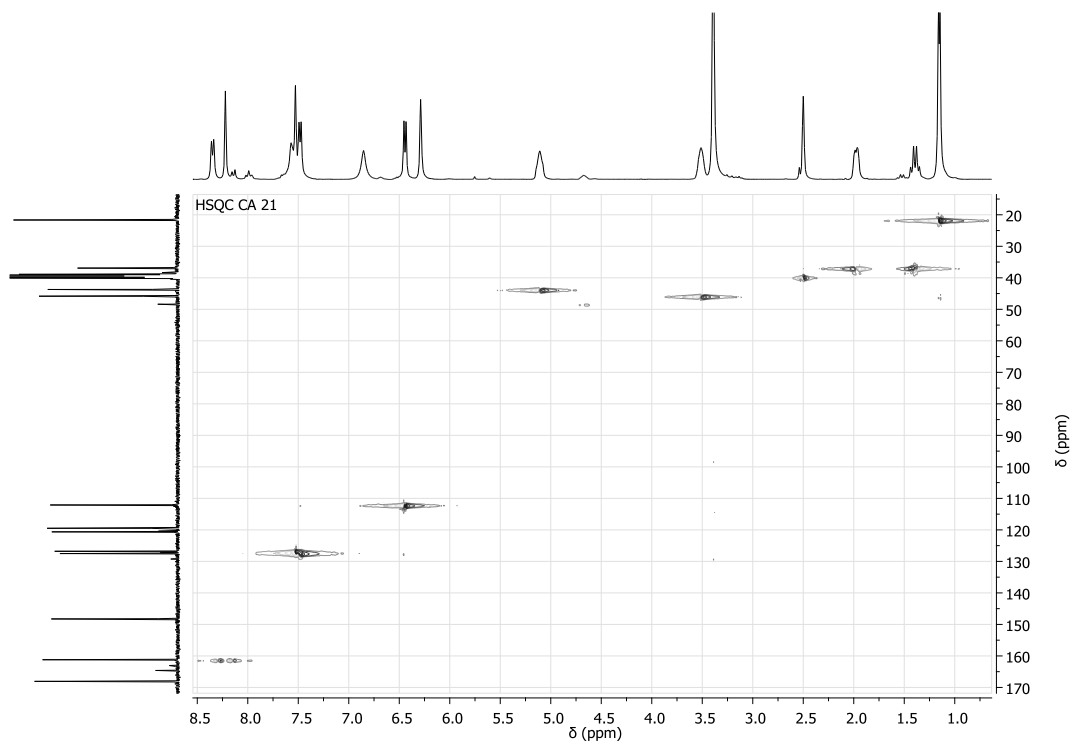
Anexo H. Superposición del espectro de RMN ¹³C/DEPT-135 de la *cis*-6-carbamoyl-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3ad**.



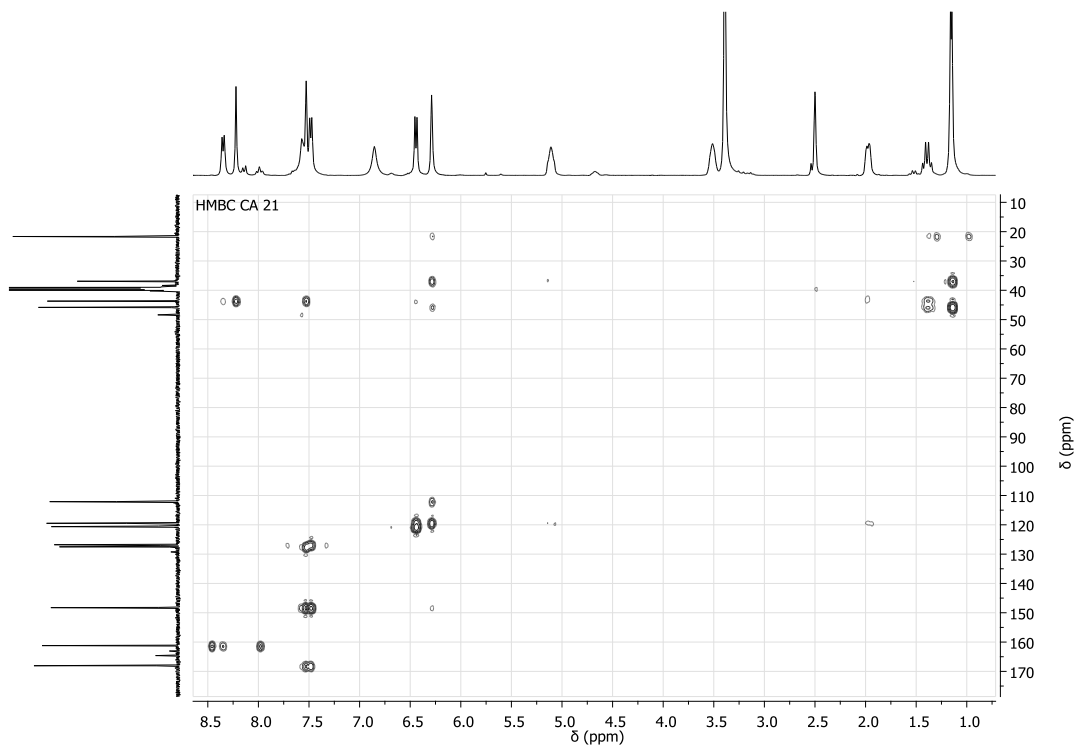
Anexo I. Espectro COSY ^1H - ^1H de la *cis*-6-carbamoil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3ad**.



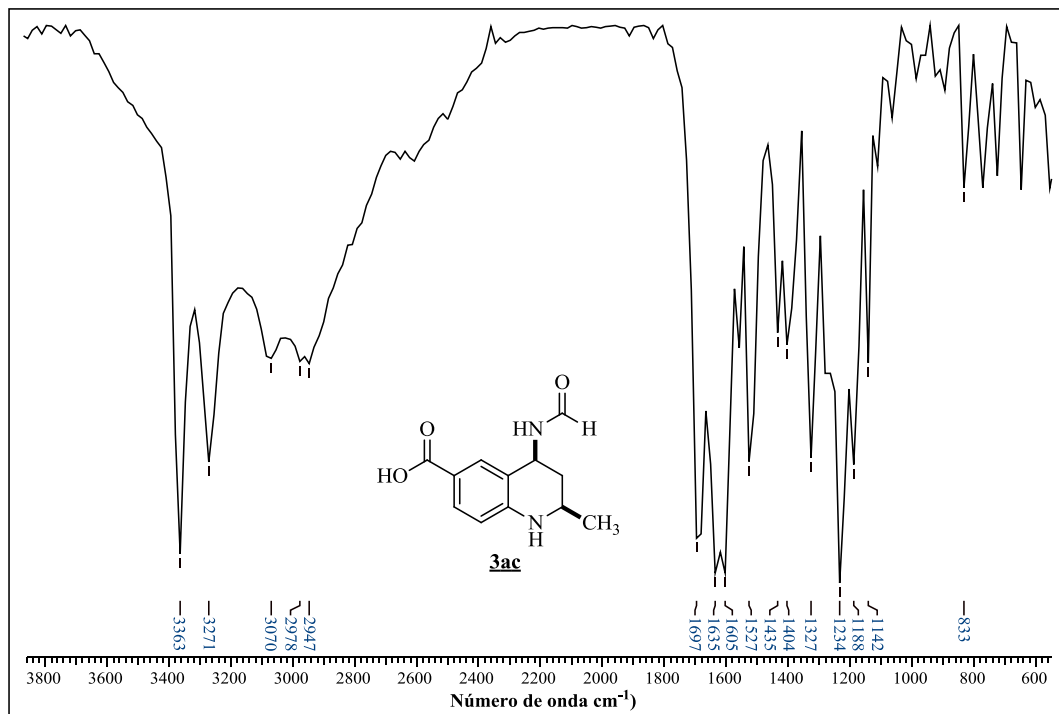
Anexo J. Espectro HSQC ^1H - ^{13}C de la *cis*-6-carbamoil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3ad**.



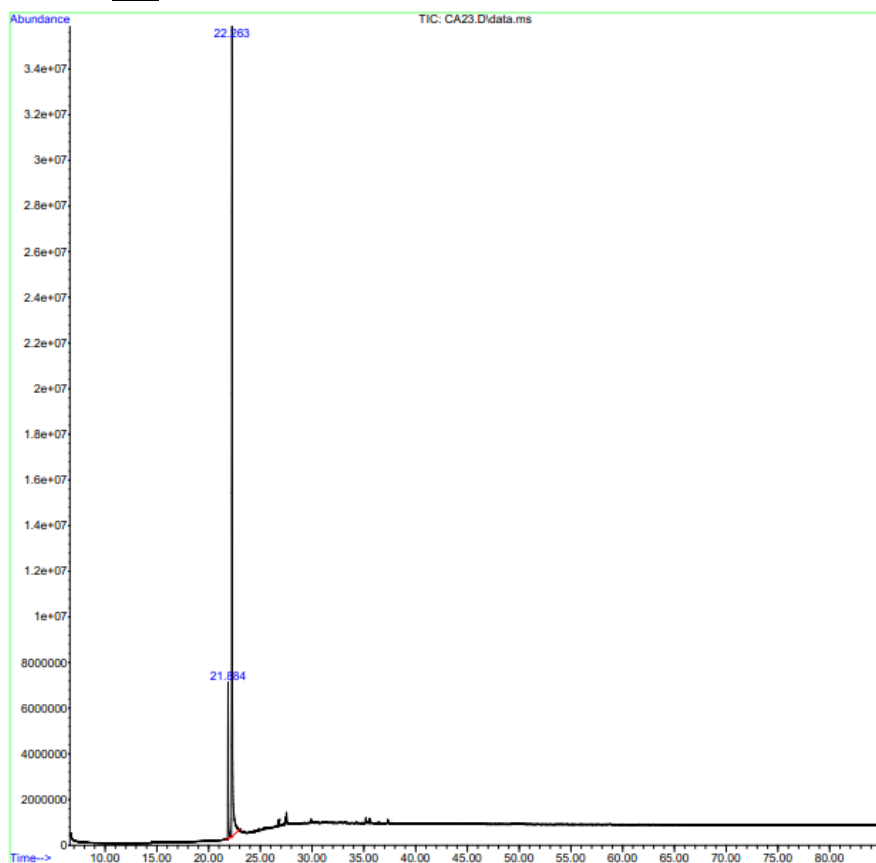
Anexo K. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de la *cis*-6-carbamoil-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3ad**.



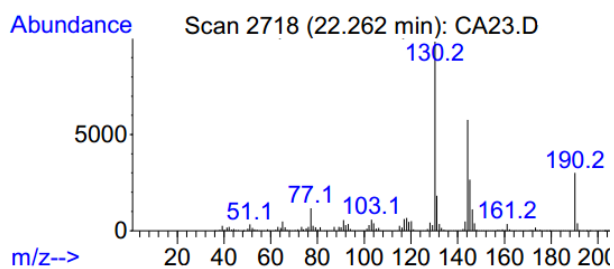
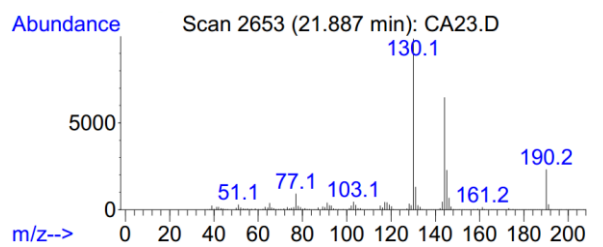
Anexo L. Espectro IR de la *cis*-6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3ae**.



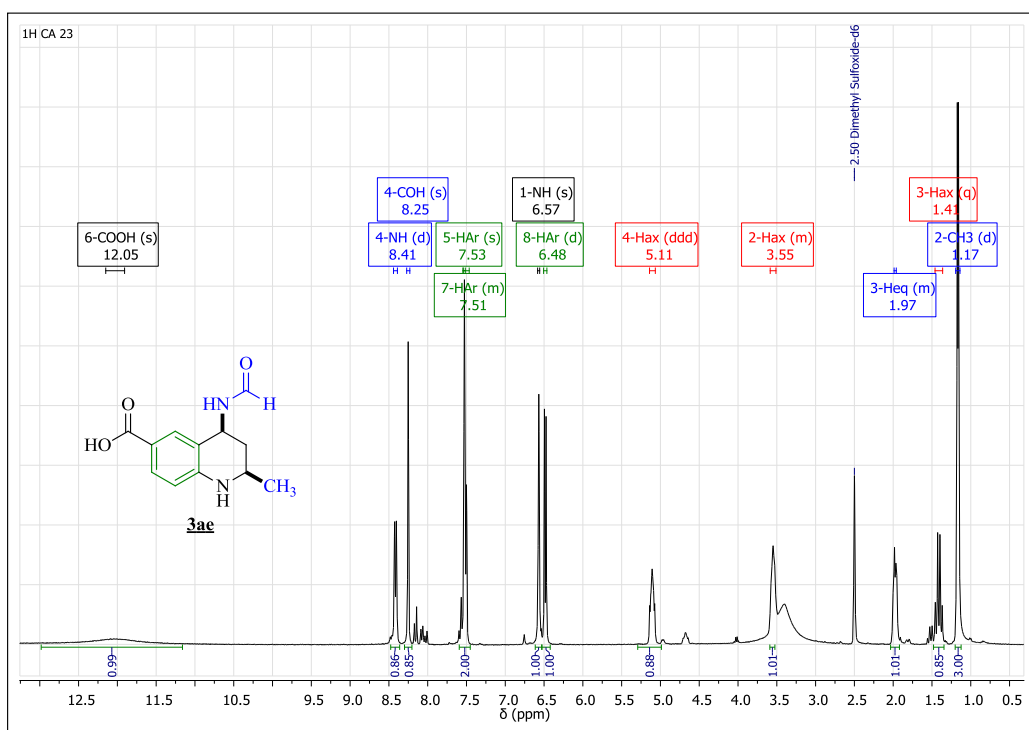
Anexo M. Cromatograma de la *cis*-6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3ae**.



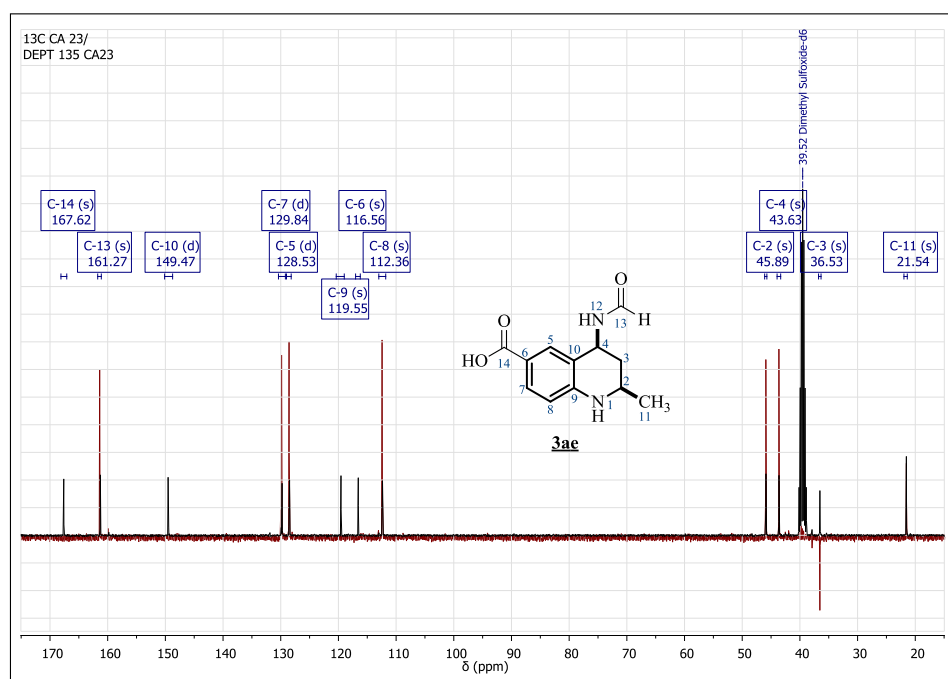
Anexo N. Espectro de la *cis*-6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3ae**.



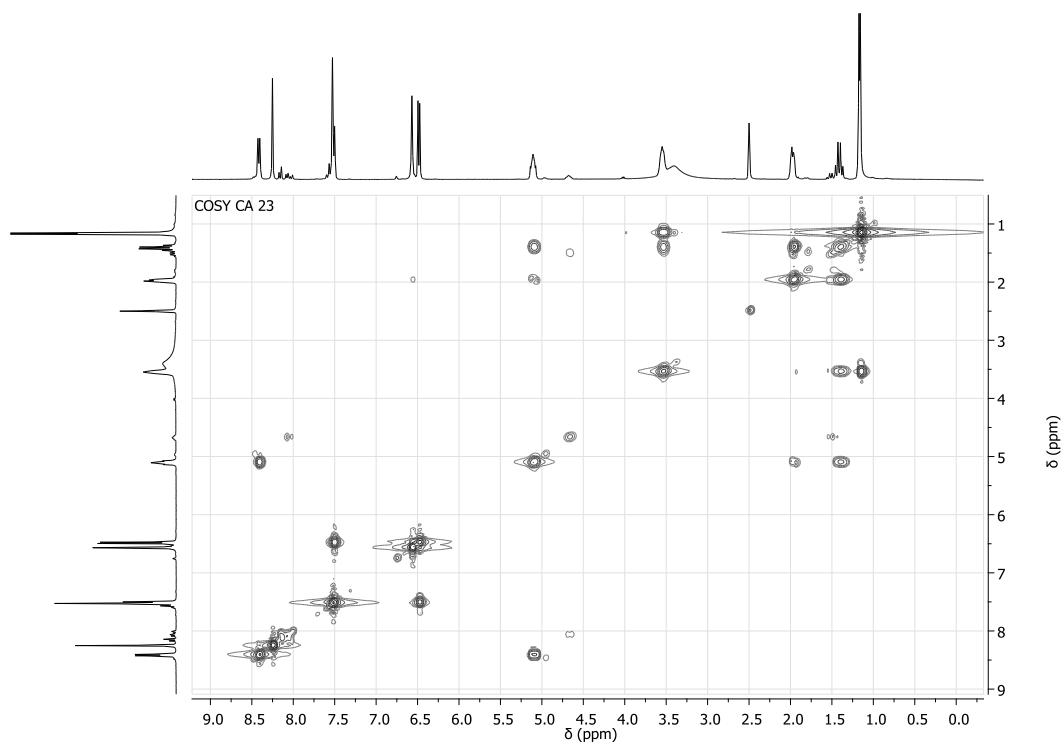
Anexo Ñ. Espectro de RMN-¹H de la *cis*-6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3ae**.



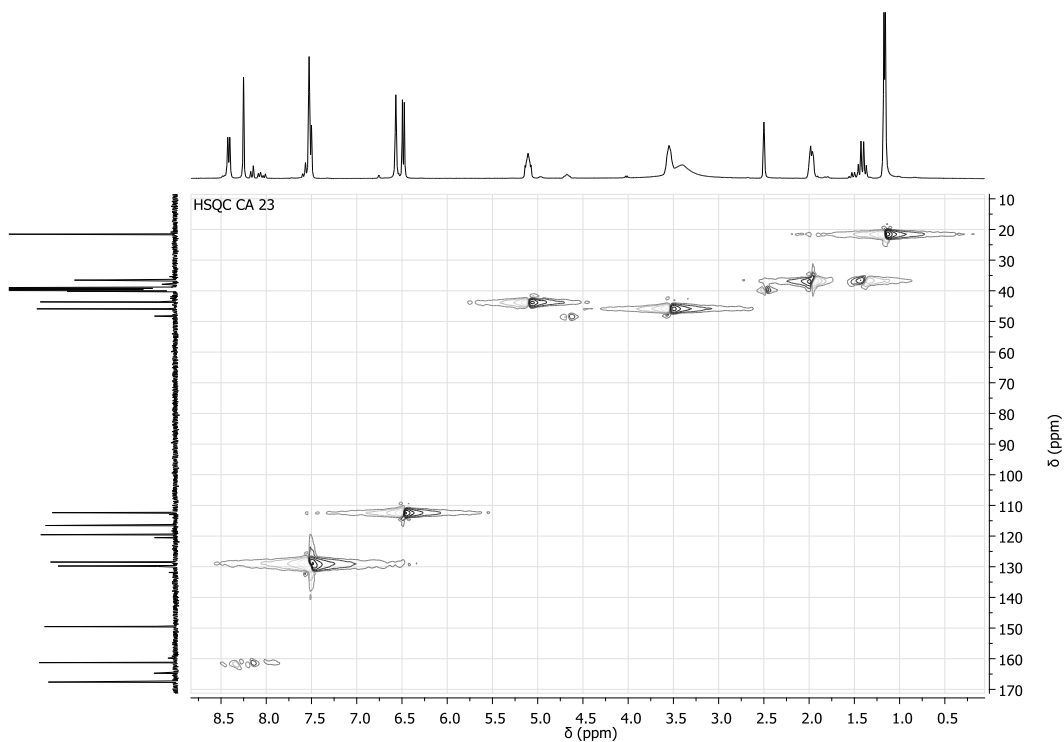
Anexo O. Superposición del espectro de RMN ¹³C/DEPT-135 de la *cis*-6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3ae**.



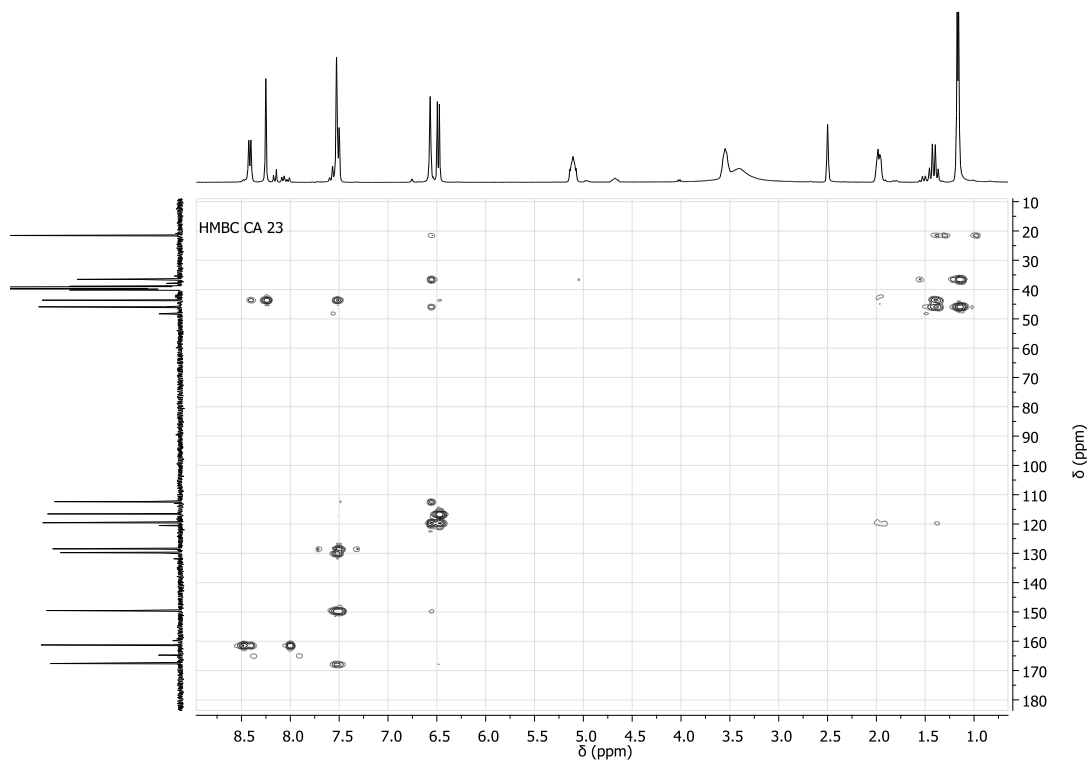
Anexo P. Espectro COSY ^1H - ^1H de la *cis*-6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3ae**.



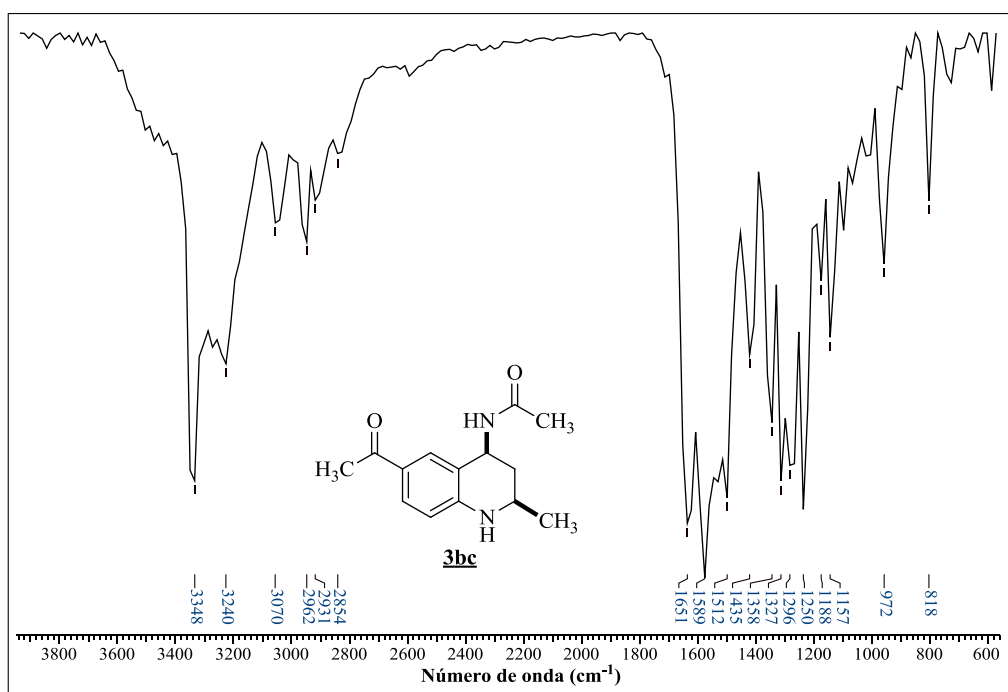
Anexo Q. Espectro HSQC ^1H - ^{13}C de la *cis*-6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3ae**.



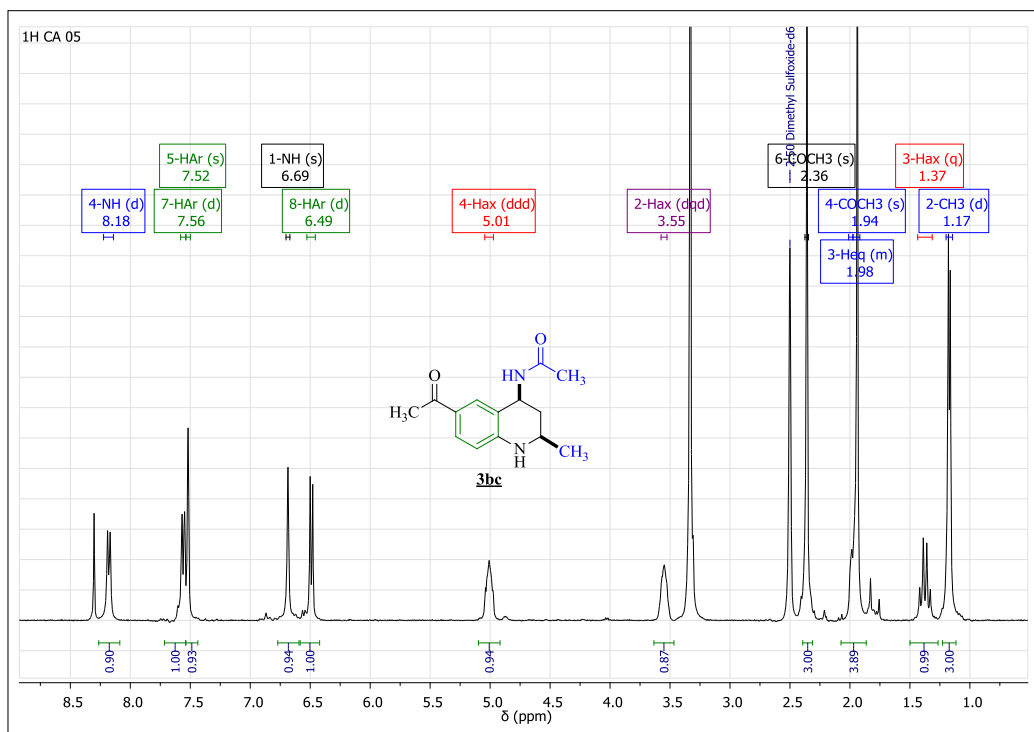
Anexo R. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de la *cis*-6-carboxi-4-formamidil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3ae**.



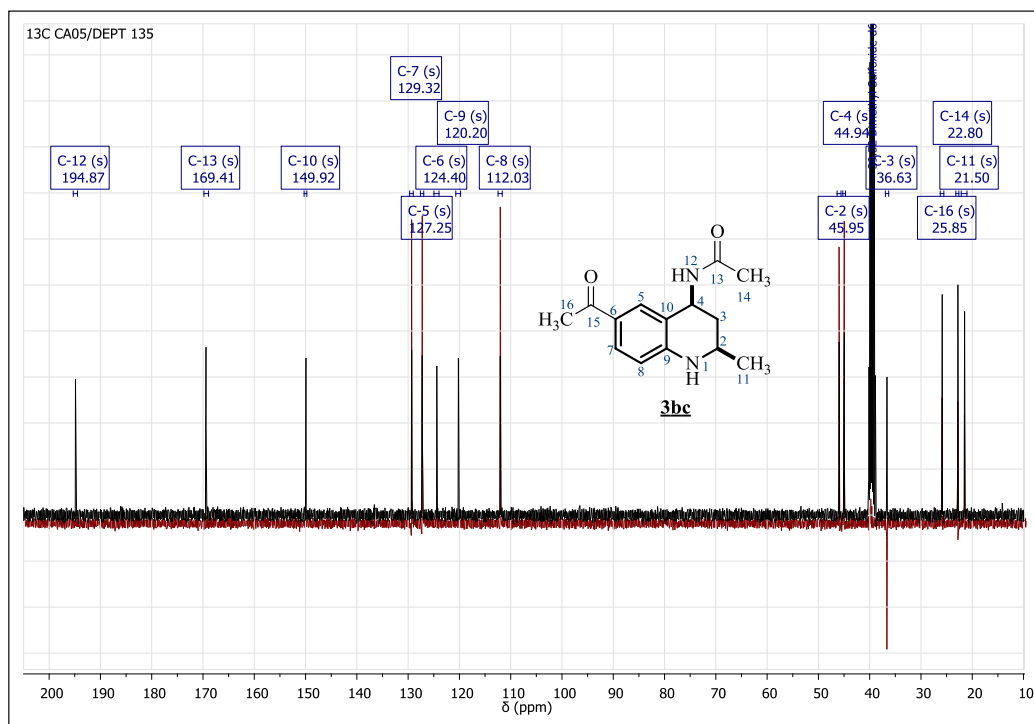
Anexo S. Espectro IR de la *cis*-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3bc**.



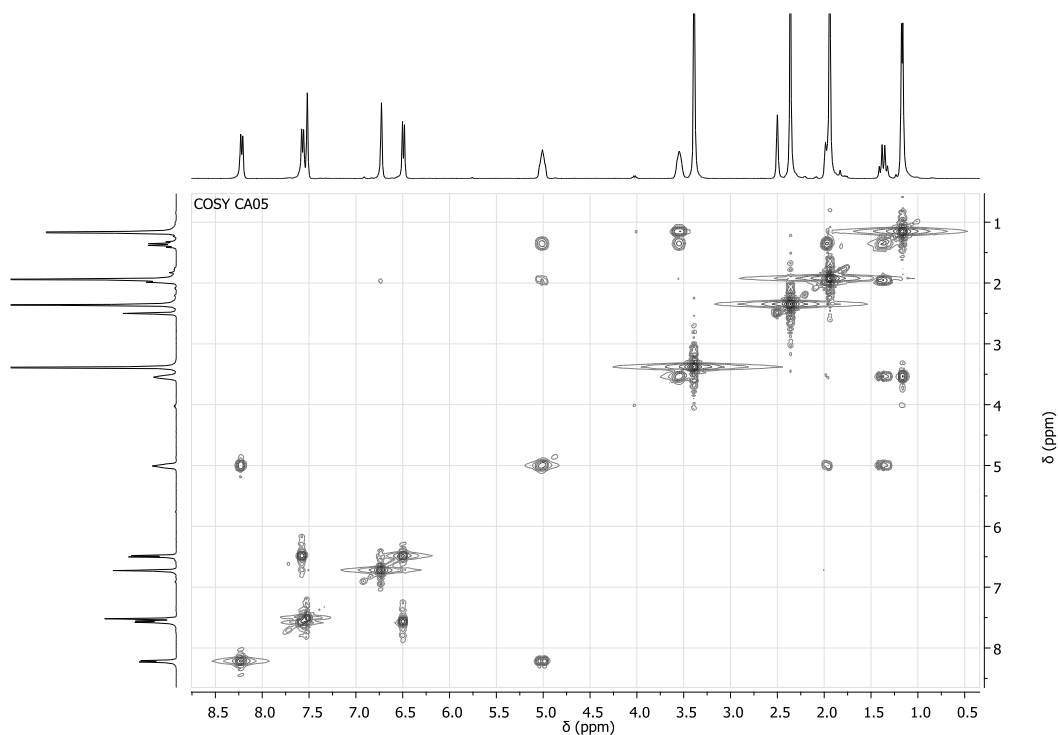
Anexo T. Espectro de RMN-¹H de la *cis*-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3bc**.



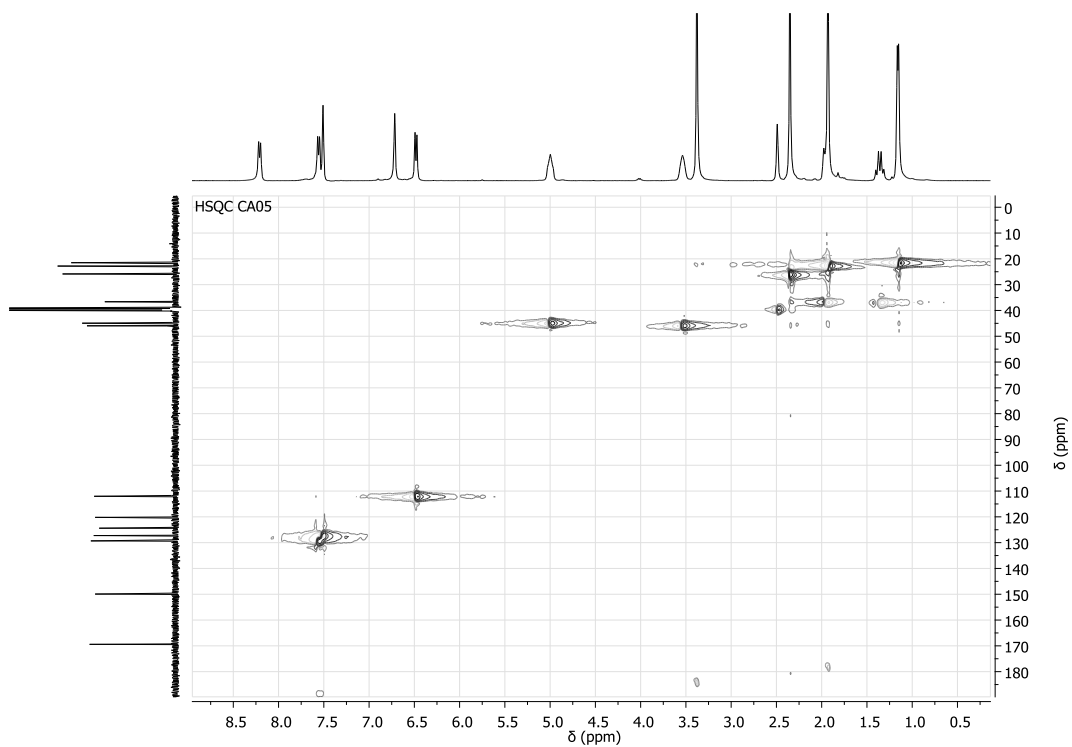
Anexo U. Superposición del espectro de RMN ¹³C/DEPT-135 de la *cis*-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3bc**.



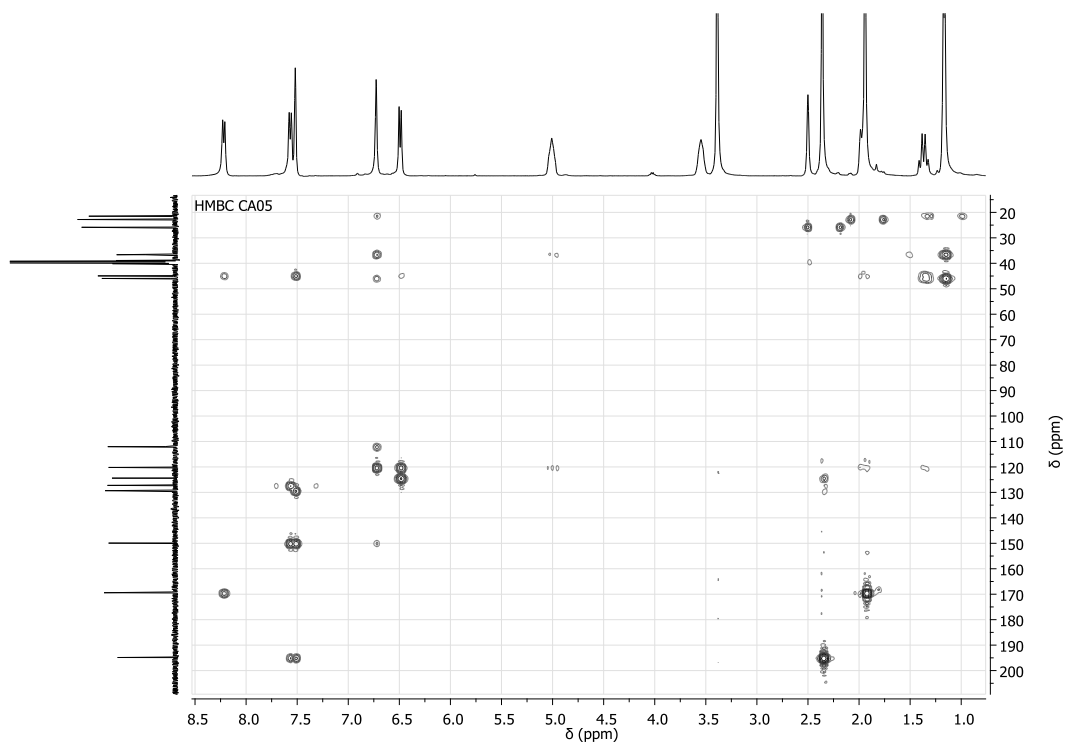
Anexo V. Espectro COSY ^1H - ^1H de la *cis*-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3bc**.



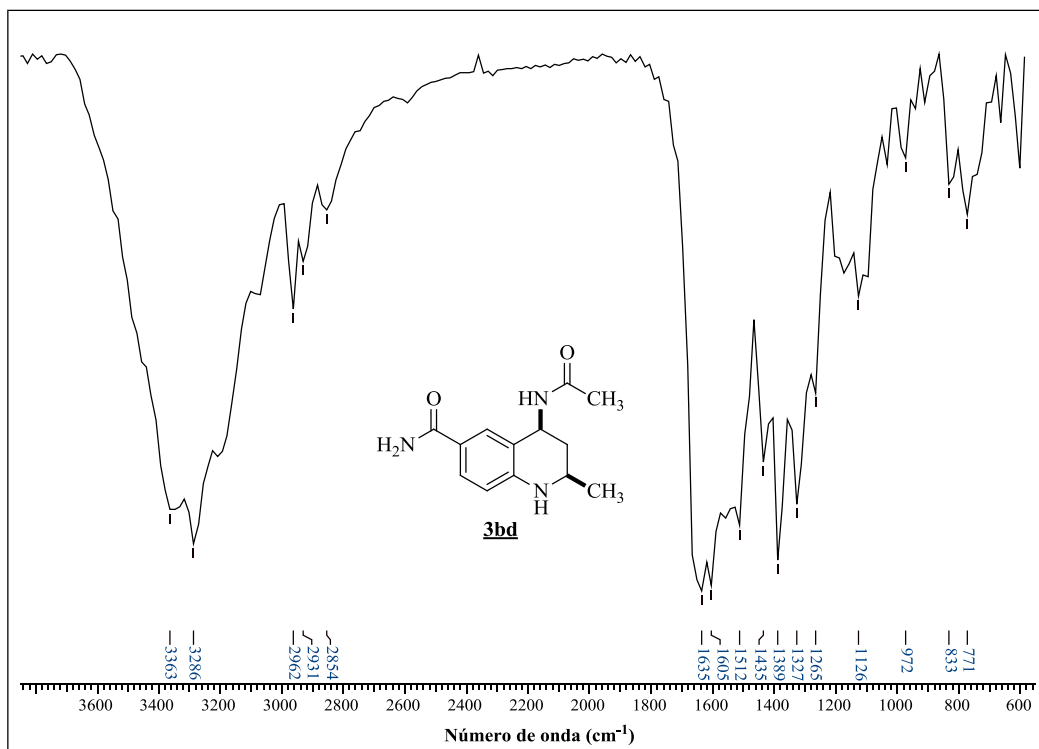
Anexo W. Espectro HSQC ^1H - ^{13}C de la *cis*-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3bc**.



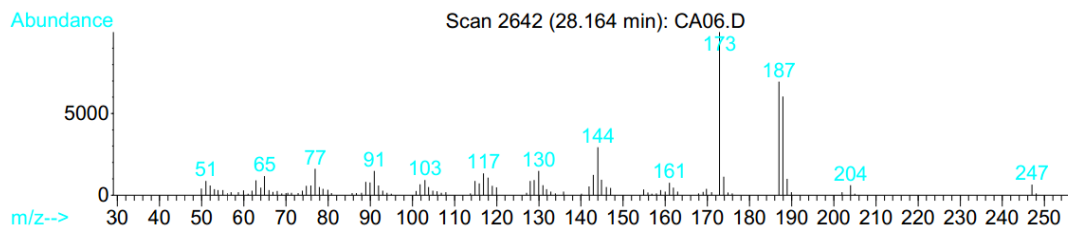
Anexo X. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de la *cis*-4-acetamidil-6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3bc**.



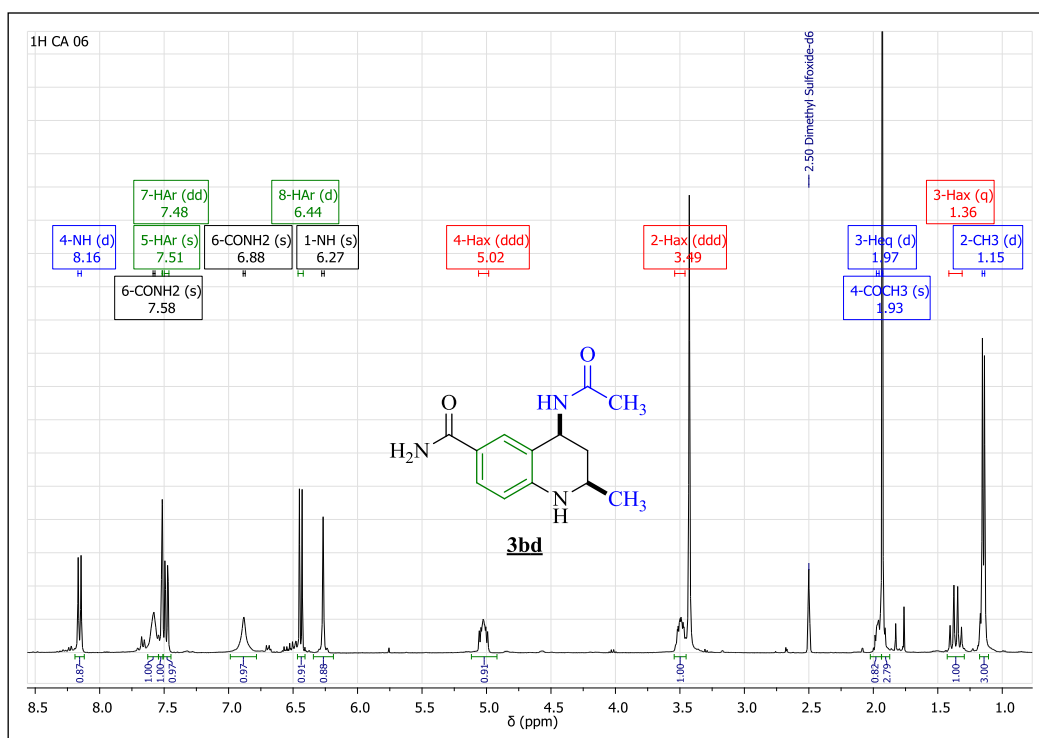
Anexo Y. Espectro IR de la *cis*-4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3bd**.



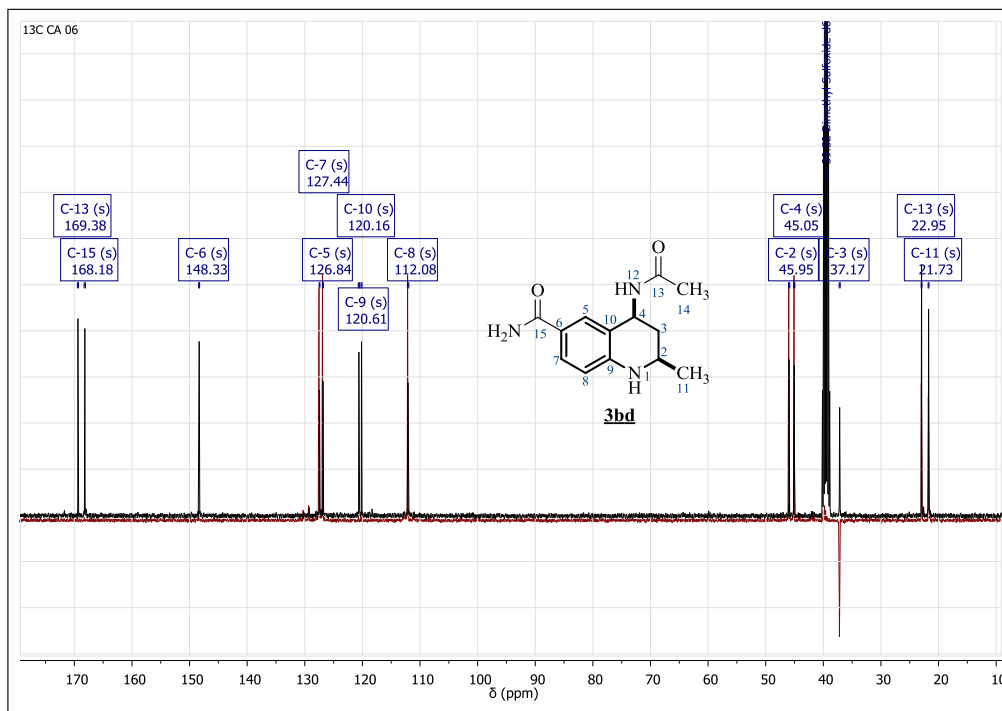
Anexo Z. Espectro de masas de la *cis*-4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3bd**.



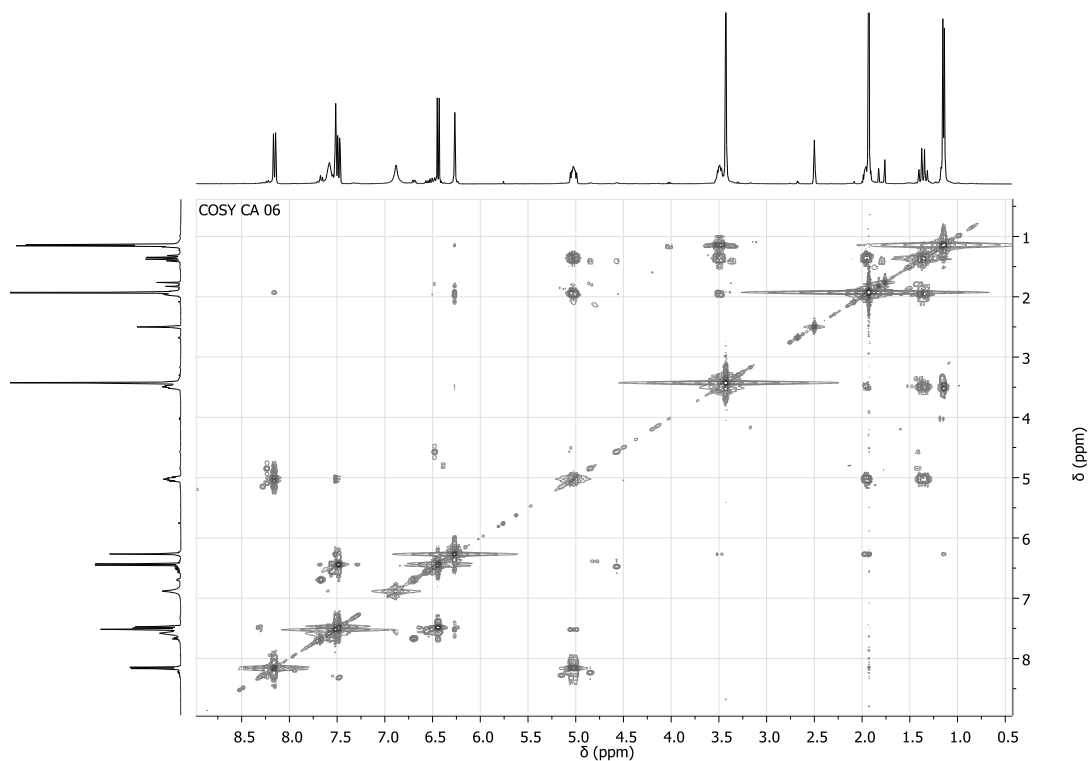
Anexo AA. Espectro de RMN-¹H de la *cis*-4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3bd**.



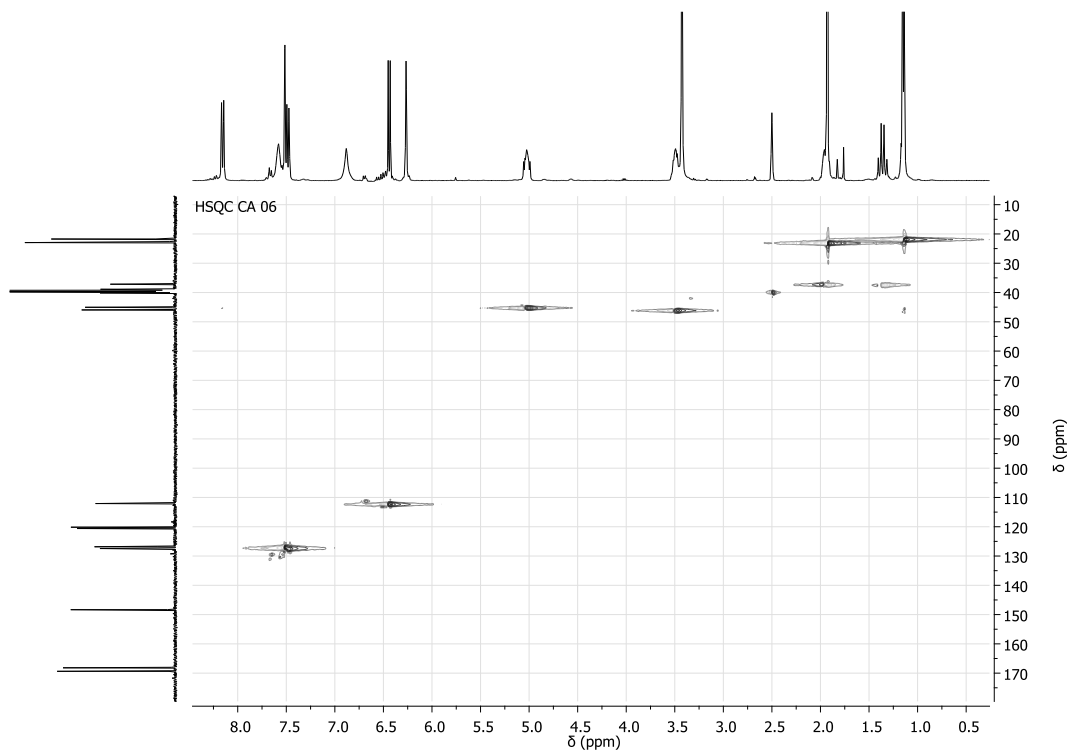
Anexo AB. Superposición del espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}-135$ de la *cis*-4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3bd**.



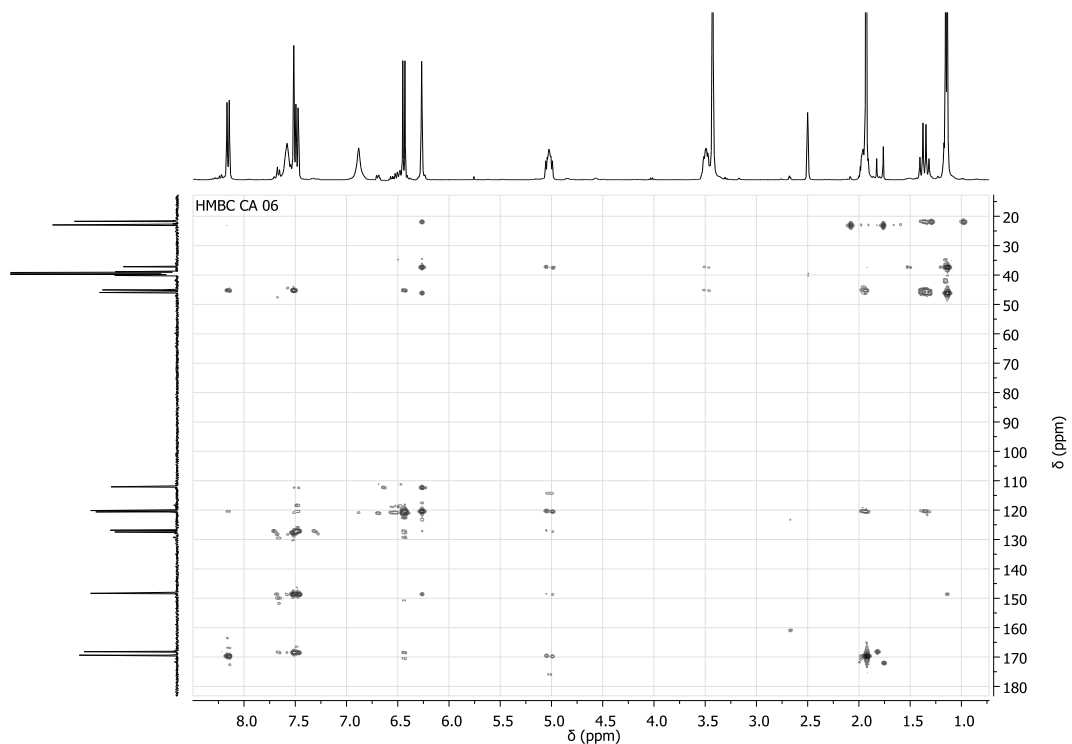
Anexo AC. Espectro COSY $^1\text{H}-^1\text{H}$ de la *cis*-4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3bd**.



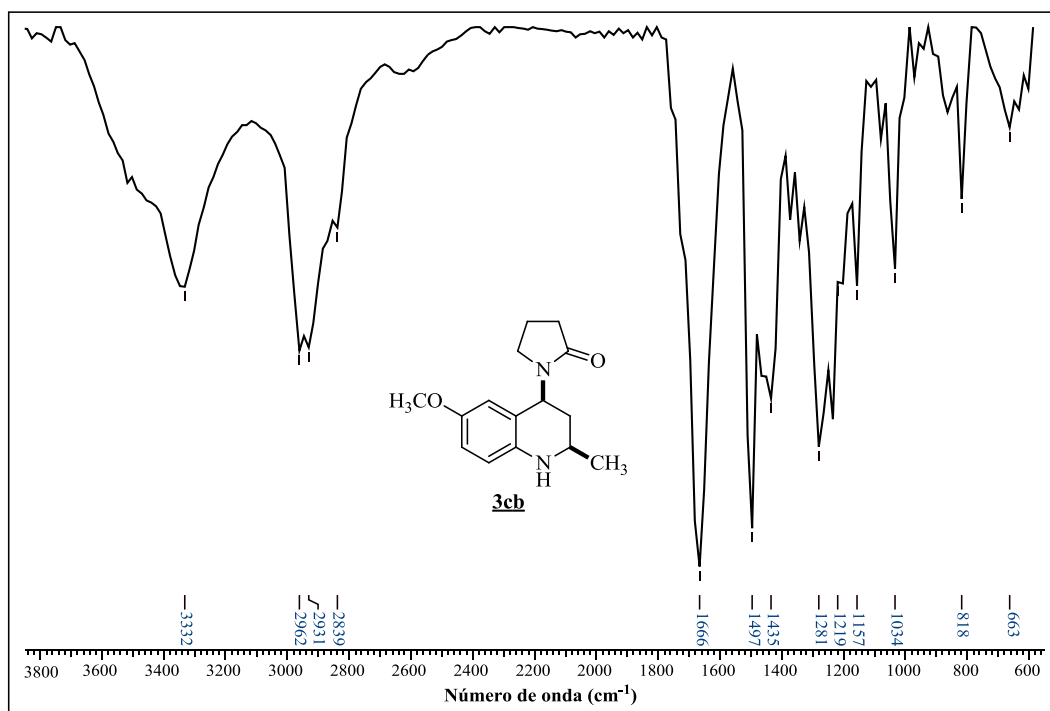
Anexo AD. Espectro HSQC ^1H - ^{13}C de la *cis*-4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3bd**.



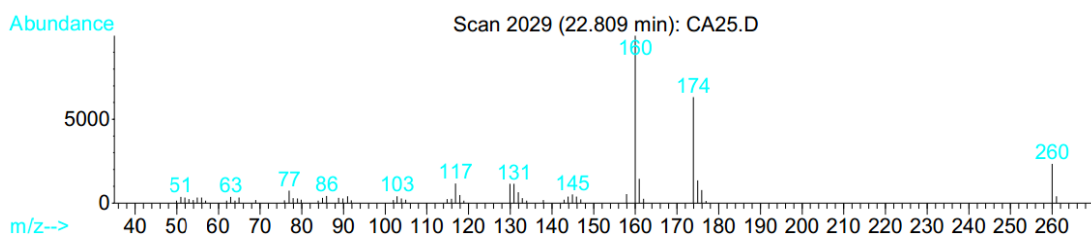
Anexo AE. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de la *cis*-4-acetamidil-6-carbamoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3bd**.



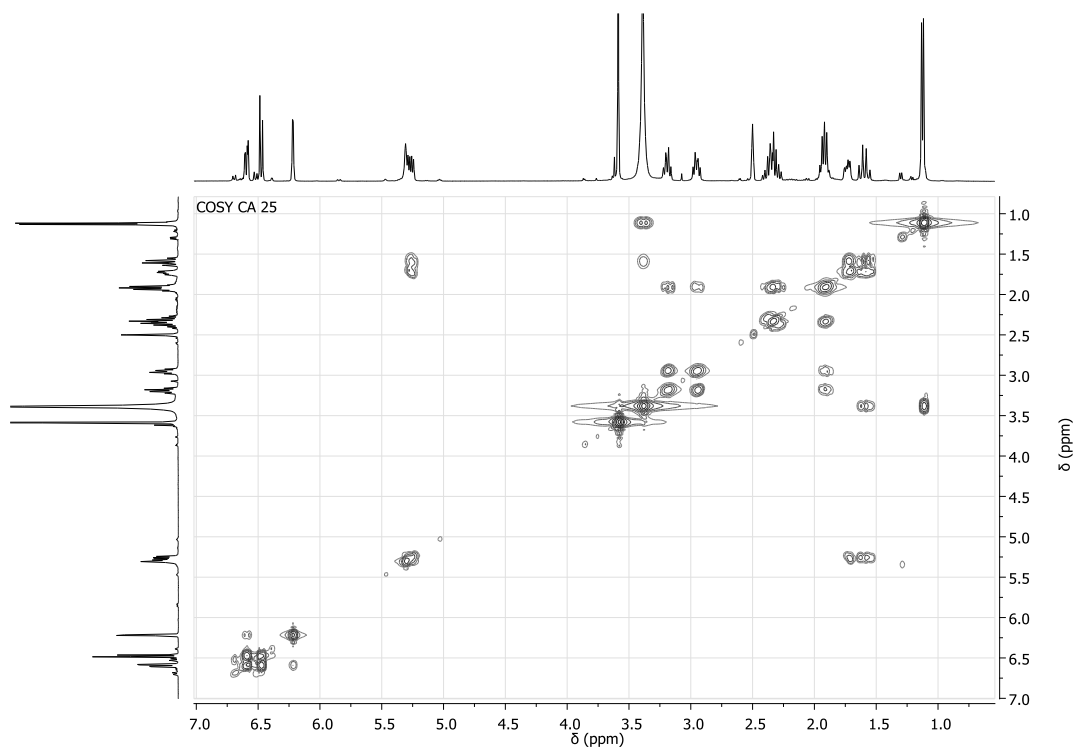
Anexo AF. Espectro IR de la *cis*-2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-*il*)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3cb**.



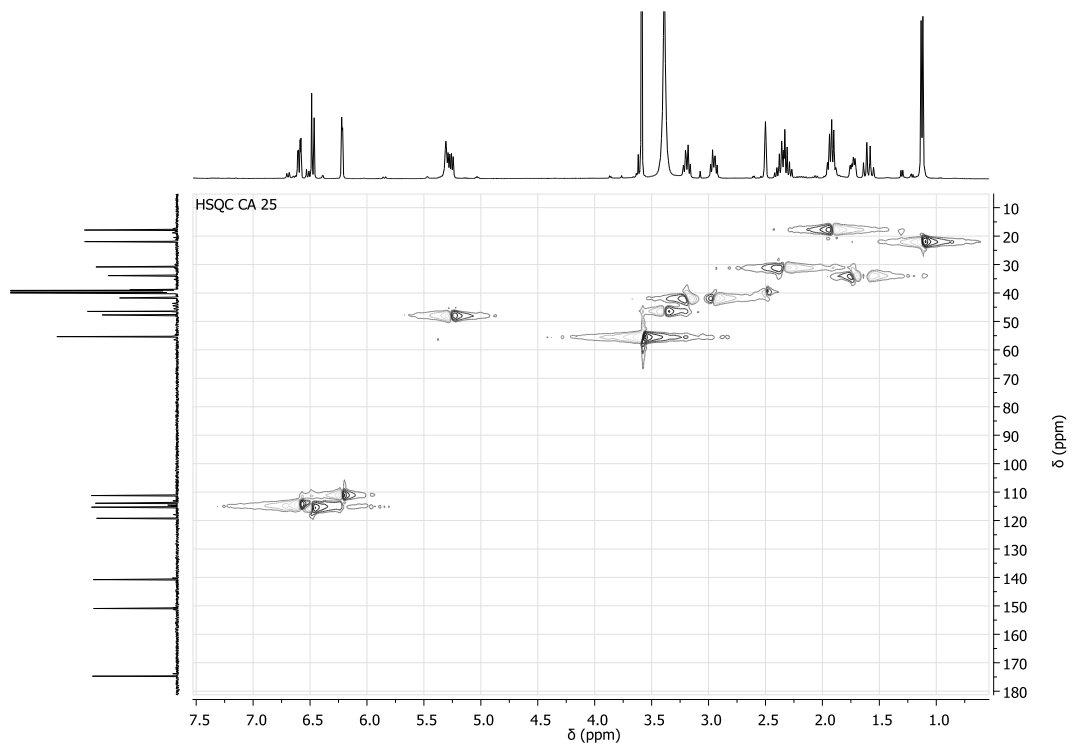
Anexo AG. Espectro de masas de la *cis*-2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-*il*)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3cb**.



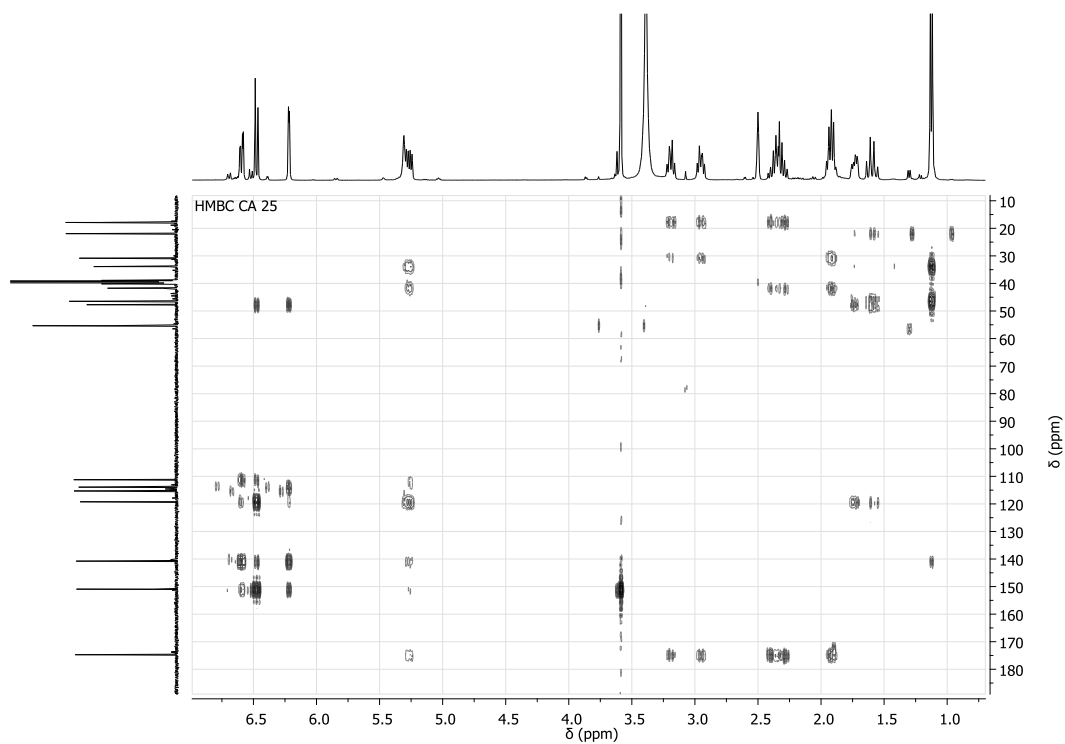
Anexo AJ. Espectro COSY ^1H - ^1H de la *cis*-2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3cb**.



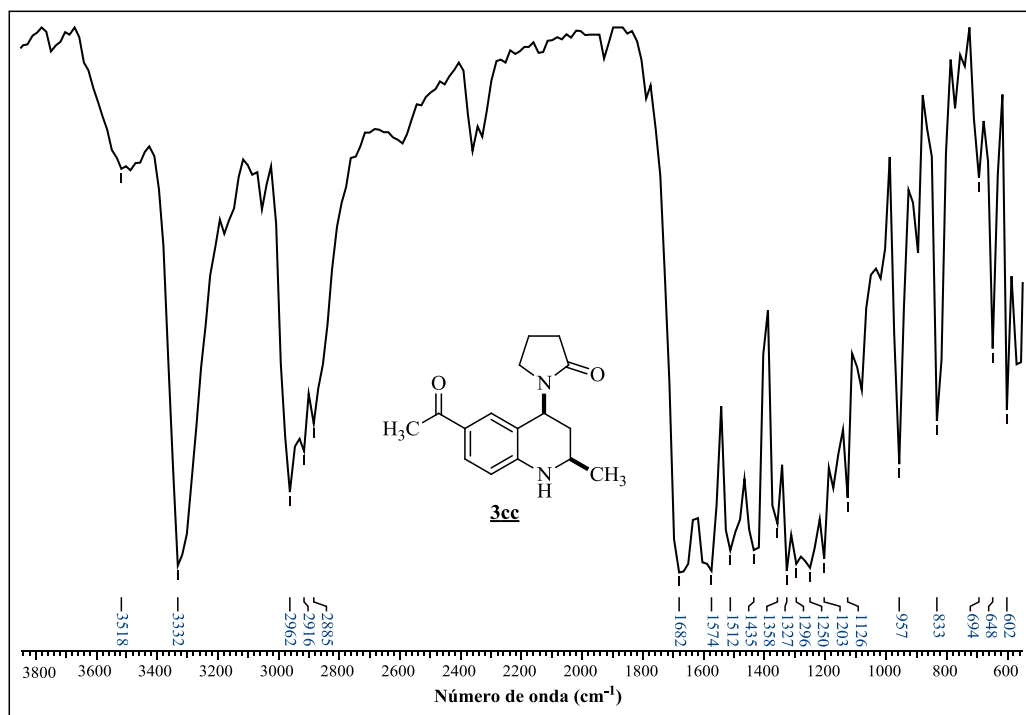
Anexo AK. Espectro HSQC ^1H - ^{13}C de la *cis*-2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3cb**.



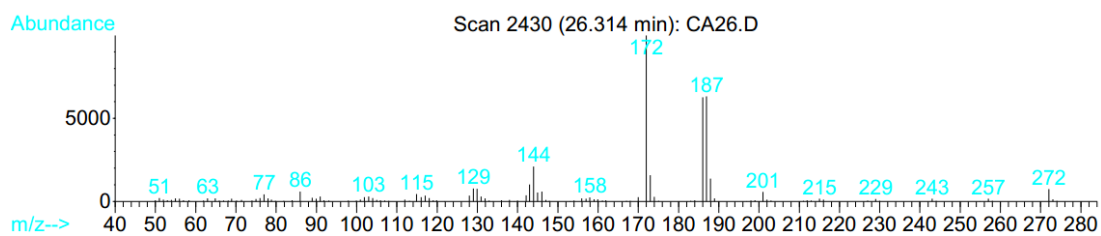
Anexo AL. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de la *cis*-2-metil-6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3cb**.



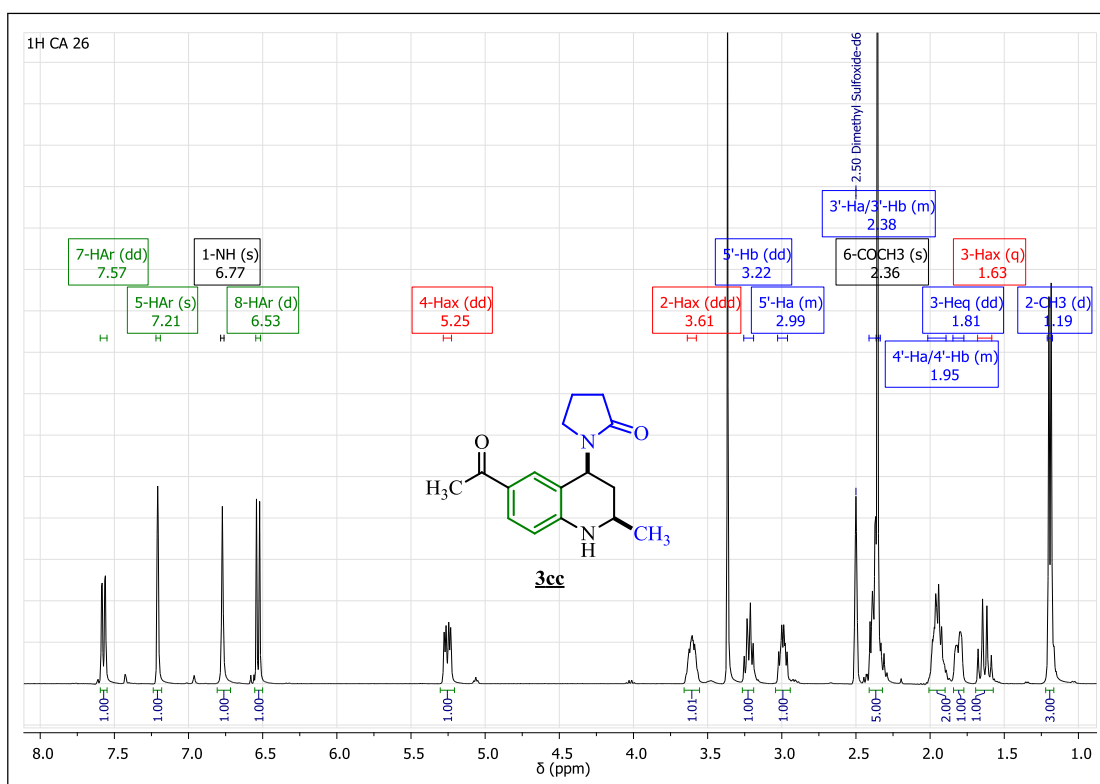
Anexo AM. Espectro IR de la *cis*-6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3cc**.



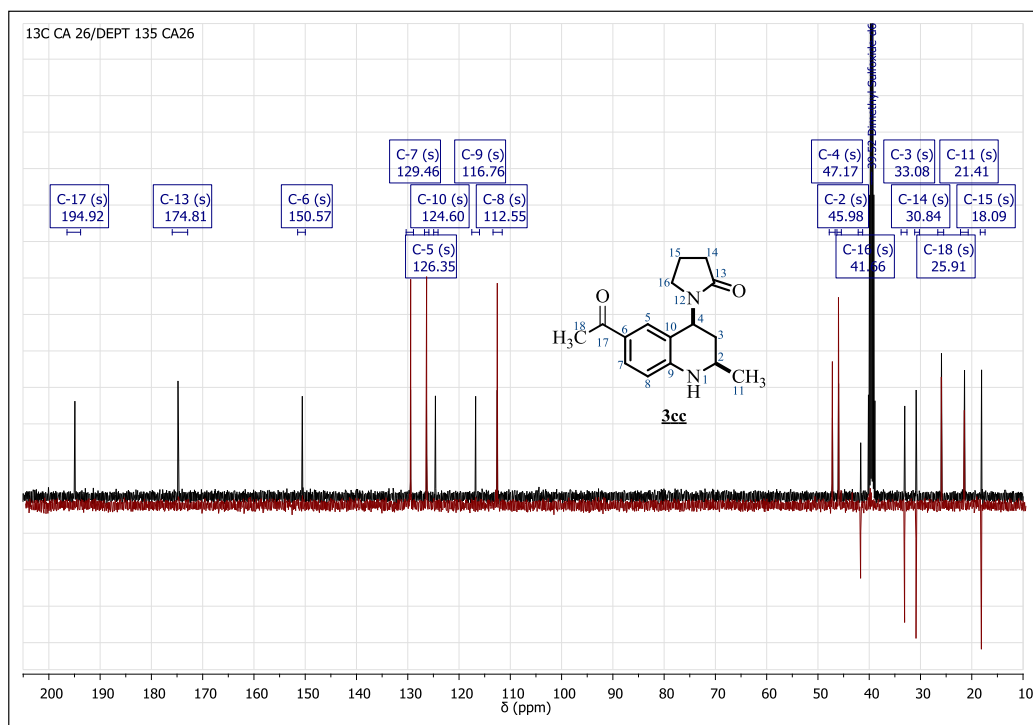
Anexo AN. Espectro de masas de la *cis*-6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-*il*)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3cc**.



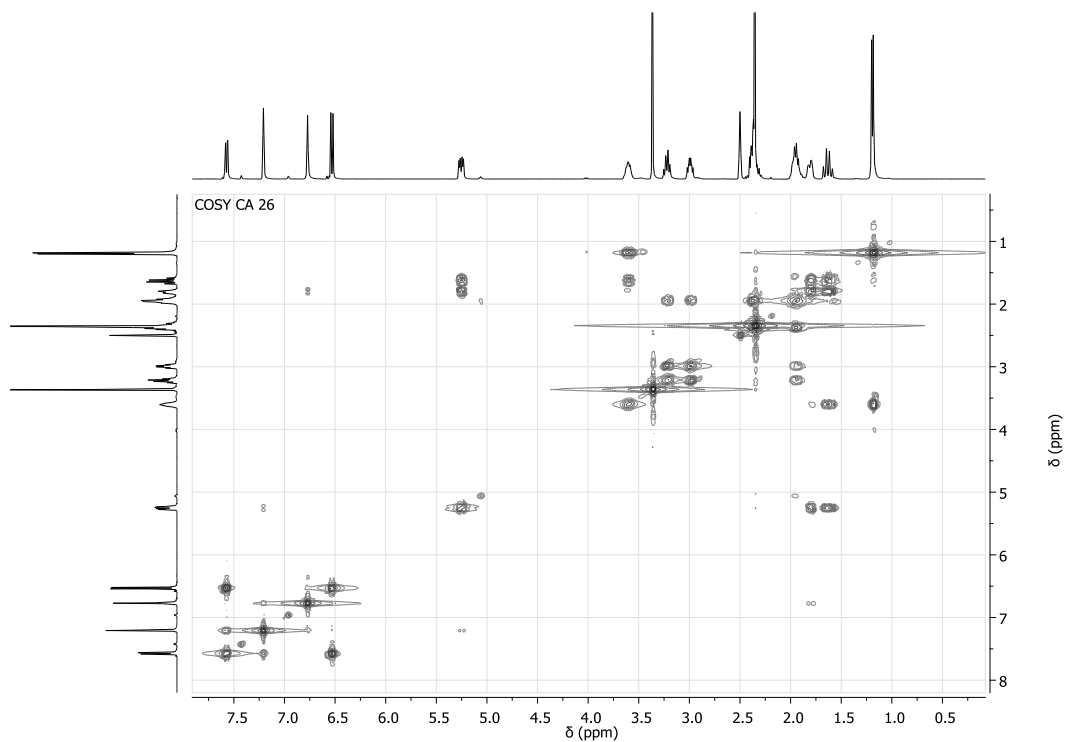
Anexo AÑ. Espectro de RMN-¹H de la *cis*-6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-*il*)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3cc**.



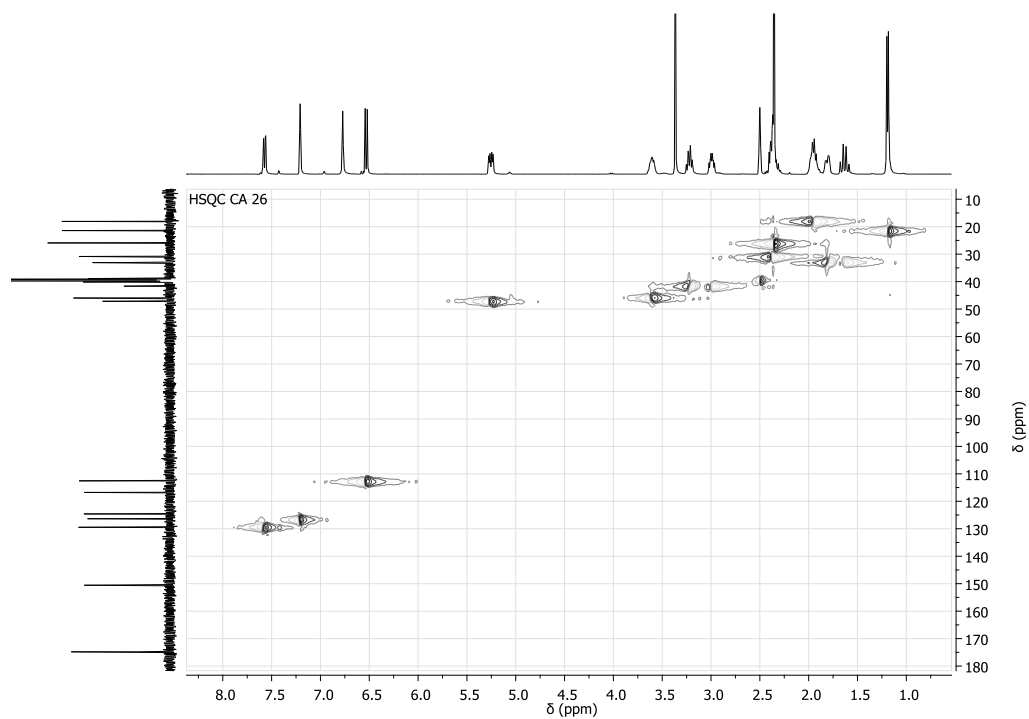
Anexo AO. Superposición del espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT-135}$ de la *cis*-6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-*il*)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3cc**.



Anexo AP. Espectro COSY $^1\text{H}-^1\text{H}$ de la *cis*-6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-*il*)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3cc**.



Anexo AQ. Espectro HSQC ^1H - ^{13}C de la *cis*-6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3cc**.



Anexo AR. Espectro HSQC ^1H - ^{13}C de la *cis*-6-acetil-2-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3cc**.

