

SÍNTESIS DE NUEVAS *N*-ACETIL-8-NITRO-2-
PROPILTETRAHIDROLEPIDINAS A TRAVÉS DE UNA METODOLOGÍA DE
SÍNTESIS EXTENDIDA EN “*ONE-POT*”.

SEBASTIÁN FLOREZ RUEDA

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
2012

SÍNTESIS DE NUEVAS N-ACETIL-8-NITRO-2-
PROPILTETRAHIDROLEPIDINAS A TRAVÉS DE UNA METODOLOGÍA DE
SÍNTESIS EXTENDIDA EN “ONE-POT”.

SEBASTIÁN FLOREZ RUEDA

Trabajo de grado para optar al título de
Químico

Director

JUAN MANUEL URBINA GONZÁLEZ, Dr. *rer. nat.*

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
2012

AGRADECIMIENTOS

Se presentan sinceros agradecimientos a la DIFE, de la vicerrectoría de investigación y extensión de la Universidad Industrial de Santander, por el apoyo financiero otorgado para la ejecución de este trabajo de grado, proyecto DIFE 5171.

A la Dra. Elena Stashenko, y al CENIVAM por la toma de los datos de espectrometría de masas.

Al Dr. Daniel Molina y al Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Industrial de Santander, por la toma de los espectros de resonancia magnética nuclear.

Se agradece de un modo muy sincero a todo mis compañeros de trabajo en el laboratorio y a todo mis amigos en la vida, por todo el invaluable tiempo compartido.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	15
1. MARCO CONCEPTUAL.....	18
1.1. Electrónica orgánica. Uso de moléculas orgánicas como semiconductores....	18
1.2. El sistema quinolínico como potencial estructura base para el diseño de nuevos semiconductores orgánicos.	21
1.3. Análisis retrosintético del sistema quinolínico.....	24
1.4. Nitración de la quinolina, tetrahydroquinolina y <i>N</i> -acetiltetrahydroquinolina.	27
1.5. Síntesis de <i>N</i> -acetil-8-nitrotetrahydroquinolinas a partir de 4- <i>N</i> -arilamino-1-butenos, ciclación tipo Friedel-Crafts.....	32
1.6. Síntesis extendida en “one-pot”	34
2. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	36
3. OBJETIVOS	39
3.1. Objetivo general	39
3.2. Objetivos específicos	39
4. SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	41
4.1. Síntesis de 4- <i>N</i> -arilamino-1-heptenos a través de acople carbono- carbono de butilidenanilinas con bromuro de alilmagnesio	42
4.2. Síntesis de 2-propiltetrahydrolepidinas a través de una ciclación tipo Friedel-Crafts de 4- <i>N</i> -arilamino-1-heptenos	47
4.3. Síntesis de <i>N</i> -aril- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamidas mediante acetilación con anhídrido acético de los 4- <i>N</i> -arilamino-1-heptenos	50
4.4. Síntesis de <i>N</i> -acetil-2-propiltetrahydrolepidinas mediante acetilación con anhídrido acético de 2-propiltetrahydrolepidinas	52
4.5. Síntesis de <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propiltetrahydrolepidinas a partir de 4- <i>N</i> -arilamino-1-heptenos, mediante la síntesis extendida de tres reacciones en “one-pot”	54

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	60
5.1. Obtención de 4- <i>N</i> -arilamino-1-heptenos a través de la alilación de butilidenanilinas en una reacción tipo reactivo de Grignard.....	61
5.1.1. Síntesis de butilidenanilinas a través de la condensación de derivados de la anilina y butiraldehído.	63
5.1.2. Obtención de 4- <i>N</i> -arilaminoheptenos mediante el acople carbono-carbono de butilidenanilinas y bromuro de alilmagnesio en una reacción de Grignard.....	64
5.1.3. Obtención inesperada de 4- <i>N</i> -(4-aril)-amino-5-etil-1,5-nonadienos como productos secundarios en la síntesis de 4- <i>N</i> -arilamino-1-heptenos.	79
5.2. Síntesis de 2-propiltetrahidrolepidinas en medio ácido a través de la ciclación tipo Friedel-Crafts de 4- <i>N</i> -arilamino-1-heptenos.....	85
5.3. Síntesis de <i>N</i> -aril- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamidas a través de la acetilación de 4- <i>N</i> -arilamino-1-heptenos mediante el uso de anhídrido acético	103
5.4. Síntesis de <i>N</i> -acetil-2-propiltetrahidrolepidinas mediante la acetilación de 2-propiltetrahidrolepidinas en anhídrido acético, y a través de la ciclación tipo Friedel-Crafts de <i>N</i> -aril- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamidas.	113
5.5. Síntesis de <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas a través de la nitración regioselectiva de <i>N</i> -acetil-2-propiltetrahidrolepidinas.	123
5.6. Síntesis extendida de <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas mediante una metodología “one-pot” de ciclación-acetilación-nitración de 4- <i>N</i> -arilamino-1-heptenos.....	138
5.7. Determinación de la estereoquímica en las 2-propiltetrahidrolepidinas, <i>N</i> -acetil-2-propiltetrahidrolepidinas y <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas. ...	150
6. CONCLUSIONES.....	156
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	158
ANEXOS.....	168

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1.** 4-*N*-arilaminoheptenos **1-5** obtenidos a través de la condensación entre butiraldehído y derivados de la anilina, junto con una posterior alilación a través del uso del bromuro de alilmagnesio.68
- Tabla 2.** Características espectrales IR de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos **1-5**. .70
- Tabla 3.** Señales de resonancia magnética nuclear de protones ¹H-RMN de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos **1-5**.77
- Tabla 4.** Señales de resonancia magnética nuclear de carbonos, ¹³C-APT-RMN de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos **1-5**.....78
- Tabla 5.** 2-propiltetrahidrolepidinas (**6,7**) obtenidas mediante la ciclación tipo Friedel-Crafts de 4-*N*-arilamino-1-heptenos.87
- Tabla 6.** Características espectrales IR de las 2-propiltetrahidrolepidinas **6** y **7**.
.....89
- Tabla 7.** Señales de resonancia magnética nuclear de protones ¹H-RMN de las 2-propiltetrahidrolepidinas **6** y **7**.....101
- Tabla 8.** Señales de resonancia magnética nuclear ¹³C-APT-RMN de las 2-propiltetrahidrolepidinas **6** y **7**.102
- Tabla 9.** *N*-acetil-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas (**8,9**) obtenidas mediante la acetilación en anhídrido acético de 4-*N*-arilamino-1-heptenos.....104

Tabla 10. Características espectrales IR de las <i>N</i> -aril- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamidas 8 y 9	106
Tabla 11. Señales de resonancia magnética nuclear de protones ¹ H-RMN de las <i>N</i> -aril- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamidas 8 y 9	112
Tabla 12. Señales de resonancia magnética nuclear de carbonos ¹³ C-APT-RMN de las <i>N</i> -aril- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamidas 8 y 9	113
Tabla 13. <i>N</i> -acetil-2-propiltetrahidrolepidinas (10,11) obtenidas mediante la ciclación tipo Friedel-Crafts de <i>N</i> -aril- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamidas y a través de la acetilación de 2-propiltetrahidrolepidinas	115
Tabla 14. Características espectrales IR de las <i>N</i> -acetil-2-propiltetrahidrolepidinas (10, 11).	117
Tabla 15. <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas obtenidas mediante la nitración con HNO ₃ 70% en anhídrido acético.	124
Tabla 16. <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas 12-16 obtenidas a través una metodología de síntesis extendida en “ <i>one-pot</i> ”.	142

LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1.** Síntesis de complejos organometálicos a partir de 2-aril-4-metilquinolinas, utilizando iridio como átomo central.23
- Esquema 2.** Polímeros organometálicos usando 8-(*N*-acetil)aminoquinolina como ligandos bidentados.24
- Esquema 3.** Retrosíntesis del sistema quinolínico.25
- Esquema 4.** Obtención de quinolinas a partir de β -enaminonas o *N*-ariliminas a través de una hidroxialquilación intramolecular y una posterior deshidratación. Síntesis de Combes.26
- Esquema 5.** Secuencia de reacción de la síntesis de Skraup y Doebner-Miller de la quinolina.27
- Esquema 6.** Control de la regioselectividad en la reacción de nitración de la quinolina.28
- Esquema 7.** Síntesis de 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina a partir de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina.30
- Esquema 8.** Síntesis regioselectiva de *N*-acetil-8-nitrotetrahydroquinolinas.31
- Esquema 9.** Síntesis de *N*-acetil-8-nitro-4-metilquinolinas.33
- Esquema 10.** Síntesis de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas 12-16.37

Esquema 11. Obtención de 4-*N*-arilamino-1-heptenos mediante la condensación de derivados de la anilina y butiraldehído y una posterior alilación mediante una reacción de Grignard..... 62

Esquema 12. 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno **17** obtenido como producto secundario en la síntesis del 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-1-hepteno. Se propone una formación a través de una autocondesación del aldehído precursor con una alilación posterior en reacción de Grignard. 80

Esquema 13. Síntesis de *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas mediante la ciclación tipo Friedel-Crafts de *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas y a través de la acetilación de 2-propiltetrahidrolepidinas..... 114

Esquema 14. Formación de la *N*-acetil-6-metil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **13**, empleando dos metodologías diferentes: ciclación tipo Friedel-Crafts, acetilación, y nitración de un modo independiente, y a través de la síntesis extendida en “*one-pot*”. 140

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Estructuras moleculares del complejo (Pery-q)₃Al y del grupo Pery-q, implementados en el diseño de semiconductores orgánicos.22
- Figura 2.** 4-*N*-arilamino-1-heptenos obtenidos mediante la alilación de butilidenanilinas con bromuro de alilmagnesio en metodología de Reactivo de Grignard.42
- Figura 3.** 2-Propiltetrahidrolepidinas obtenidas mediante la ciclación tipo Friedel-Crafts catalizada por el ácido polifosfórico.47
- Figura 4.** *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas obtenidas mediante acetilación en anhídrido acético de 4-*N*-aril-1-heptenos.50
- Figura 5.** *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas obtenidas mediante acetilación en anhídrido acético de 2-propiltetrahidrolepidinas.52
- Figura 6.** *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas obtenidas a partir de 4-*N*-arilamino-1-heptenos mediante la implementación de tres reacciones, ciclación tipo Friedel-Crafts, acetilación, y nitración en una metodología “*one-pot*”.54
- Figura 7.** Espectro de infrarrojo del 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-1-hepteno **3**; bandas de absorción características de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos.69
- Figura 8.** Corriente iónica total reconstruida (GC) del 4-*N*-(4-toluil)-amino-1-hepteno.72
- Figura 9.** Fragmentograma del 4-*N*-(4-toluen)-amino-1-hepteno **4**; rupturas características de los 4-*N*-arilaminoheptenos obtenidos.72

Figura 10. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 4- <i>N</i> -(4-toluen)-amino-1-hepteno 4	74
Figura 11. ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz), espectro de APT del 4- <i>N</i> -(4-toluen)-amino-1-hepteno 4	75
Figura 12. Espectro de HSQC de correlación heteronuclear del 4- <i>N</i> -(4-toluen)-amino-1-hepteno 4	76
Figura 13. Espectro RMN-COSY del 4- <i>N</i> -(4-toluen)-amino-1-hepteno 4	77
Figura 14. Espectro de infrarrojo del 4- <i>N</i> -(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno 17	80
Figura 15. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 4- <i>N</i> -(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno 17	81
Figura 16. Espectro ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del 4- <i>N</i> -(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno 17	83
Figura 17. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 4- <i>N</i> -(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno 17	84
Figura 18. Espectro de correlación homonuclear COSY del 4- <i>N</i> -(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno 17	84
Figura 19. Espectro de infrarrojo del subproducto obtenido en la reacción de ciclación tipo Friedel-Crafts del 4- <i>N</i> -(4-clorofenil)-amino-1-hepteno 3	86

Figura 20. Espectro de infrarrojo de la 6-metil-2-propiltetrahidrolepidina 7	88
Figura 21. Cromatograma (CG) de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina 6	90
Figura 22. Fragmentogramas de los dos diastereoisómeros de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina 6	91
Figura 23. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina 6	92
Figura 24. Espectro ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina 6	93
Figura 25. Espectro de correlación heteronuclear de resonancia magnética nuclear, HSQC-RMN de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina 6	95
Figura 26. Ampliación en la región de campo alto del espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina 6	96
Figura 27. Ampliación en la región de campo bajo del espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina 6	98
Figura 28. Espectro de correlación homonuclear COSY de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina 6	99
Figura 29. Ampliación en la región de campo alto del espectro de correlación homonuclear COSY de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina 6	100
Figura 30. Ampliación en la región de campo alto del espectro de correlación homonuclear COSY de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina 6	101

Figura 31. Espectro de infrarrojo de la <i>N</i> -(4-bromofenil)- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamida 8	105
Figura 32. Cromatograma del <i>N</i> -(<i>p</i> -toluil)- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamida 9	106
Figura 33. Fragmentograma de la <i>N</i> -(<i>p</i> -toluil)- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamida 9 .	107
Figura 34. Espectro de ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) del <i>N</i> -(4-bromofenil)- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamida 8	108
Figura 35. Espectro de ¹³ C-APT-RMN (CDCl ₃ , 100 MHz) del <i>N</i> -(4-bromofenil)- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamida 8	109
Figura 36. Espectro de correlación heteronuclear, HSQC de la <i>N</i> -(4-bromofenil)- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamida 8	111
Figura 37. Espectro de correlación homonuclear, COSY, de la <i>N</i> -(4-bromofenil)- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamida 8	111
Figura 38. Espectro de infrarrojo de la <i>N</i> -acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina 11	117
Figura 39. Cromatograma de la <i>N</i> -acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina 11	119
Figura 40. Fragmentogramas de los dos estereoisómeros de la <i>N</i> -acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina 11	119

Figura 41. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la <i>N</i> -acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina 11	121
Figura 42. Espectro de ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la <i>N</i> -acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina 11	122
Figura 43. Espectro de infrarrojo de la <i>N</i> -acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 12	125
Figura 44. Cromatograma de la <i>N</i> -acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 12	126
Figura 45. Fragmentograma de la <i>N</i> -acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 12	127
Figura 46. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la <i>N</i> -acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 12	128
Figura 47. Espectro de ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la <i>N</i> -acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 12	131
Figura 48. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>N</i> -acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 12	132
Figura 49. Ampliación en la región de campo alto del espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>N</i> -acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 12	132
Figura 50. Espectro HSQC de la <i>N</i> -acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 12 , ampliación en la región de campo alto.....	133

Figura 51. Espectro HSQC de la <i>N</i> -acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 12 , ampliación en la región de campo bajo.....	134
Figura 52. Espectro de correlación homonuclear COSY de la <i>N</i> -acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 12	136
Figura 53. Espectro COSY de la <i>N</i> -acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 12 , ampliación en la región de campo alto.....	137
Figura 54. Seguimiento mediante cromatografía de gases del avance de la síntesis extendida en “ <i>one-pot</i> ” de 13 . (4) 4- <i>N</i> -(4-toluil)amino-1-hepteno (9,003 min); (7) 6-metil-2-propiltetrahidrolepidina (10,200 min; 10,503 min), (11) <i>N</i> -acetil-6-metil -2-propiltetrahidrolepidina (12.210 min; 12,627 min), (13) <i>N</i> -acetil-6-metil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina (15,137 min; 15,497 min).....	140
Figura 55. Espectro de infrarrojo de la <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 14	143
Figura 56. Espectro de ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) de la <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 14	144
Figura 57. Espectro de ¹³ C-APT-RMN (CDCl ₃ , 100 MHz) de la <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 14	145
Figura 58. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 14	146
Figura 59. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 14 , ampliación en la región de campo alto.	147
Figura 60. Espectro de correlación homonuclear COSY, de la <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina 14	149

Figura 61. Constantes de acoplamiento, aproximadas según los valores reportados para el ciclohexano, para los dos diastereoisómeros del sistema 2-propiltetrahidrolepidínico.151

Figura 62. Ampliación del espectro ^1H -RMN del diastereoisómero α de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14**.153

Figura 63. Diastereoisómeros del compuesto **14**.155

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 4- <i>N</i> -arilamino-1-hepteno 1	168
Anexo 2. Espectro ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del 4- <i>N</i> -arilamino-1-hepteno 1	168
Anexo 3 Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 4- <i>N</i> -arilamino-1-hepteno 3	169
Anexo 4. Espectro ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del 4- <i>N</i> -arilamino-1-hepteno 3	169
Anexo 5. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 4- <i>N</i> -arilamino-1-hepteno 5	170
Anexo 6. Espectro ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del 4- <i>N</i> -arilamino-1-hepteno 3	170
Anexo 7. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 2-propiltetrahidrolepidina 7	171
Anexo 8. Espectro ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la 2-propiltetrahidrolepidina 7	171
Anexo 9. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la <i>N</i> -(4-aril)- <i>N</i> -(hept-1-en-4-il)acetamida 9	172

Anexo 10. Espectro de ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la *N*-(4-*aril*)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **9**.172

Anexo 11. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la *N*-acetil-6-metoxi-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **13**.173

RESUMEN

TITULO: SÍNTESIS DE NUEVAS *N*-ACETIL-8-NITRO-2-PROPILTETRAHIDROLEPIDINAS A TRAVÉS DE UNA METODOLOGÍA DE SÍNTESIS EXTENDIDA EN “*ONE-POT*”.*

AUTOR: FLOREZ RUEDA, Sebastián**

PALABRAS CLAVE: Tetrahidrolepidinas; Aminoheptenos; Química Verde; Síntesis extendida; *One-pot*; Reactivo de Grignard; Electrónica orgánica; Ciclación tipo Friedel-Crafts; Acetilación; Nitración.

DESCRIPCIÓN: La obtención de sistemas 8-aminolepídnicos es de especial interés debido a su promisorio uso en el campo de la electrónica orgánica; los derivados de la 8-nitrotetrahidrolepidina son precursores versátiles para la obtención de dichas moléculas, pero su síntesis eficiente implica una reacción de nitración regioselectiva.

Siguiendo metodologías anteriormente reportadas se comprobó que la previa acetilación del sistema tetrahidrolepídico conduce a la nitración regioselectiva en la posición C-8. La reacción regioselectiva de nitración se incluyó en una nueva metodología “*one-pot*” que involucra inicialmente la ciclación tipo Friedel-Crafts de 4-*N*-arilamino-1-heptenos, junto con la acetilación de las tetrahidrolepidinas obtenida para finalmente nitrar regioselectivamente las *N*-acetiltetrahidrolepidinas sintetizadas “*in situ*”.

Se comprobó la eficiencia y versatilidad al realizar tres reacciones consecutivas en el mismo reactor y obtener rendimientos del producto de interés superiores al 80 por ciento, manejando una total regioselectividad en la etapa de nitración. Esta reacción en “*one-pot*” muestra un ahorro considerable de disolventes, tiempo y energía que hacen versátil el procedimiento y cumple además con varios postulados de la química verde.

En resumen, este trabajo de grado se orientó a la búsqueda de una ruta sintética efectiva, en términos de rendimientos, regioselectividad, y bajo impacto ambiental, para la obtención de nuevas *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas, a partir de las cuales es posible obtener fácilmente nuevas 8-aminolepidinas.

* Trabajo de grado.

** Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Director: URBINA GONZÁLEZ, Juan Manuel

ABSTRACT

TITLE: SYNTHESIS OF NEW *N*-ACETYL-8-NITRO-2-PROPYLTETRAHYDROLEPIDINES THROUGH A METHODOLOGY OF TELESCOPED SYNTHESIS IN “*ONE-POT*”.*

AUTHOR: FLOREZ RUEDA, Sebastián**

KEYWORDS: Tetrahydrolepidines; Amineheptenes, Green Chemistry; Telescoped synthesis, *One-pot*, Grignard's Reagent; Organic electronic; Friedel-Crafts Cyclization; Acetylation; Nitration.

DESCRIPTION: The synthesis of systems derivated from the 8-aminelepidine is of special interest due to their promising use in the organic electronic field; the derivates of the 8-nitrotetrahydrolepidine are versatile precursors in the obtention of these molecules, but an effective synthesis implies a nitration reaction with high regioselectivity.

By the use of previously reported methodologies, it was comproved that a previous acetylation of the system of the tetrahydrolepidine yields to a high regioselectivity nitration in the C-8 position. The regioselective nitration reaction was included in a new methodology “*one-pot*” that involves initially the Friedel-Crafts cyclization of 4-*N*-arilamine-1-heptenes, along with the acetylation of the tetrahydrolepidines obtained, to finally perform a regioselective nitration of the *N*-acetyltetrahydrolepidines synthesized “*in-situ*”.

The effiience and the versatility of the new methodology was comproved by performing three consecutive reactions in the same reactor and obtaining yields above 80 % related to the product of interest, along with a total regioselectivity in the nitration stage. This reaction in “*one-pot*” shows a substantial saving of solvents, time, and energy, which in the end gives a high versatility to the procedure and complies with many of the Green Chemistry postulates.

In short, this grade research work was aimed to the determination of an effective synthetic route, in terms of high yields, and regioselectivity, with a low ambiental impact, to the obtention of new *N*-acetyl-8-nitro-2-propyltetrahydrolepidines, which in turn can be used to easily obtain new 8-aminelepidines

* Grade research work.

** Faculty of Sciences, School of Chemistry, Director: URBINA GONZÁLEZ, Juan Manuel

INTRODUCCIÓN

Un objetivo implícito en cada proceso de síntesis orgánica es obtener una alta eficiencia, normalmente esta solo se entiende como un buen rendimiento en una reacción, o incluso la selectividad con que una modificación química pudo realizarse; sin embargo cada vez es más común encontrar como un claro objetivo disminuir el impacto que un proceso químico pueda generar en el medio ambiente.

A lo largo de las tres últimas décadas se ha asentado una nueva rama de la ciencia, la electrónica orgánica, que enfoca sus esfuerzos en la búsqueda de moléculas que presenten conducción eléctrica; esto está a su vez anudado con el interés de encontrar materiales que permitan utilizar la energía solar como una fuente de energía renovable, pues es claro que los combustibles fósiles, fuente que provee actualmente la mayor cantidad de energía en el mundo, no pueden seguir siendo usados sin implicar un daño posiblemente irreparable a nuestro mundo.

De este modo el diseño de nuevas moléculas que puedan actuar como semiconductores ya es un tema de alto interés en la química orgánica, y así entre los sistemas moleculares que presentan los requerimientos estructurales necesarios para dar conducción eléctrica resaltan los derivados de las 8-aminoquinolinas, las cuales pueden formar diversos complejos organometálicos que pueden actuar como semiconductores y efectivamente ser implementados en el diseño de novedosas *celdas solares*, o *diodos orgánicos emisores de luz*.

Sin embargo, rutas sintéticas eficaces en términos de rendimiento y bajo impacto ambiental para la síntesis de derivados del sistema de la 8-aminoquinolina no han sido plenamente establecidas; si uno de los objetivos del desarrollo de semiconductores orgánicos es cuidar el medio ambiente mediante la obtención de energía de nuevas fuentes renovables, la búsqueda de posibles soluciones no debería implicar metodologías que atenten contra el mismo.

La síntesis del sistema 8-aminoquinolínico a través de las metodologías clásicas implica varias etapas, en especial la nitración del sistema quinolínico en la posición ocho. La posterior reducción del grupo nitro al grupo amina como una metodología común para la obtención de 8-aminoquinolinas es un proceso que no es regioselectivo en la nitración, de tal modo se presenta pérdidas tanto de reactivos como de productos; esto, junto con el tiempo, la energía, solventes y reactivos usados a través de varias etapas en las síntesis clásicas, incitan a la búsqueda de nuevas metodologías eficientes para la obtención de los sistemas de interés.

En nuestro grupo de investigación la obtención de derivados del sistema quinolínico y tetrahydroquinolínico se ha logrado a través de distintos enfoques sintéticos, ya sea a través de reacciones pericíclicas como la reacción de Povarov, o mediante ciclaciones tipo Friedel-Crafts de derivados de las butilidenanilinas, entre las cuales se resalta la implementación de 4-*N*-arilamino-1-heptenos para la obtención de sus productos ciclados, las 2-propil-4-metiltetrahydroquinolinas, también denominadas 2-propiltetrahydrolepidinas.

A partir de estos compuestos ya trabajados en nuestro grupo de investigación, una síntesis de 8-amino-4-metilquinolinas (8-aminolepidinas) mediante metodologías clásicas conlleva problemas respecto a un alto número de etapas en la ruta sintética y un bajo rendimiento debido a la poca regioselectividad que implícitamente tiene la nitración del sistema 4-metilquinolínico (lepidina).

En base a reportes encontrados en la literatura respectiva y analizando los requerimientos para la obtención de las 8-aminolepidinas, se propuso implementar una acetilación del sistema de la tetrahydrolepidina para que al realizar la nitración sobre esta última se obtuvieran solamente las *N*-acetil-8-nitrotetrahydrolepidinas, a partir de las cuales es sencillo obtener las 8-aminolepidinas sin que se presente bajos rendimientos debido a la generación de otros regioisómeros.

Sin embargo, la alta eficiencia que se puede atribuir a la ruta sintética presentada en este trabajo radica en la implementación de una síntesis

extendida en reacciones “*one-pot*”, en que partiendo de 4-*N*-arilamino-1-heptenos se realizan en el mismo reactor y de un modo inmediato, en su debido orden, las reacciones de ciclación, acetilación y nitración, sin extracción ni purificación de los productos intermedios, obteniendo solamente como productos principales las *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas.

Dicha metodología de síntesis extendida en reacciones “*one-pot*” maneja una eficiencia considerable, no solo en términos de rendimiento (62-80 %), sino la marcada disminución en tiempo, energía, reactivos, y solventes que conlleva realizar tres reacciones en síntesis lineal sin el aislamiento de cada uno de sus productos. Así, teniendo en cuenta los requerimientos moleculares para lograr efectivamente la síntesis de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas, se reunieron reacciones sencillas, como la ciclación de Friedel-Crafts y la acetilación en anhídrido acético, para poder obtener productos con un total control de regioselectividad del proceso de nitración, y así la implementación de estas tres reacciones en un solo reactor le atribuye a esta metodología una alta eficiencia en términos de rendimiento, regioselectividad y un bajo impacto negativo con el medio ambiente.

Se presenta una ruta sintética sólida, acorde con los principios de la Química Verde, que puede ser implementada para la obtención de diversas *N*-acetil-8-nitrotetrahidrolepidinas a partir de las cuales se pueden realizar las modificaciones respectivas para la síntesis de 8-aminolepidinas.

1. MARCO CONCEPTUAL

1.1. Electrónica orgánica. Uso de moléculas orgánicas como semiconductores.

La electrónica orgánica es actualmente un amplio campo de estudio de múltiples disciplinas que se enfocan en el desarrollo de moléculas orgánicas que puedan actuar como semiconductores, que presenten movimiento de portadores de carga a lo largo de su estructura y la implementación de estos sistemas en dispositivos electrónicos.

El estudio de las propiedades semiconductoras de algunas moléculas ha despertado un interés enorme en la comunidad científica mundial; hasta hace poco los fenómenos ópticos y electrónicos de algunos compuestos orgánicos se mantenían solamente en un dominio netamente investigativo sin dar cabida a su implementación en aplicaciones prácticas.¹ Sin embargo, aunque en un inicio problemas de estabilidad y tiempo de vida hacían dudar de la implementación seria de los semiconductores orgánicos en dispositivos electrónicos, aun así son claros los motivos por los cuales surgió y se mantiene el interés en las propiedades semiconductoras de los compuestos orgánicos, pues además de los bajos costos de producción respecto a los distintos dispositivos en que pueden ser implementados, la versatilidad de la síntesis orgánica abre la posibilidad de funcionalizar sistemas moleculares con una alta eficiencia comprobada como semiconductores, para así poder modular, a un nivel molecular, las propiedades de estos mismos.

A mitad de la década de 1980, Ching Tang y Steven van Slyke presentaron un diodo orgánico emisor de luz de capa delgada en Kodak;² aunque la eficiencia que presentaba era poca abrió la posibilidad de usar capas delgadas orgánicas como novedosos dispositivos ópticos. A partir de estas investigaciones preliminares surgieron avances en el diseño de semiconductores orgánicos y en la comprensión de sus propiedades físicas y químicas, lo que permitió su

inclusión en aplicaciones optoelectrónicas de bajo costo, como el desarrollo de dispositivos emisores de luz,³⁻⁵ celdas solares⁶⁻⁸ y dispositivos fotosensibles,^{9,10} sensores químicos y biológicos.^{11,12} Nuevamente además del bajo costo de producción, las propiedades de estos dispositivos intrínsecamente pueden modificarse al cambiar la estructura molecular de los semiconductores orgánicos.

Los semiconductores orgánicos como los materiales activos en los dispositivos electrónicos en capas delgadas ofrecen ventajas considerables respecto a los semiconductores basados en la química del silicio y el germanio, principalmente por la diversidad molecular que se puede lograr a través de la síntesis orgánica que permite la modulación de sus propiedades optoelectrónicas para los fines específicos en que se requieran los semiconductores orgánicos; además, la fabricación de los distintos dispositivos electrónicos en los cuales pueden ser aplicados es en extremo mucho más fácil y de menor costo que lo requerido para el diseño de dispositivos electrónicos manejando semiconductores en silicio y germanio. Su procesamiento puede hacerse a través de diversos métodos como deposición por vapor o deposición en solución tales como el *spin-coating* y distintas técnicas de impresión. Así va surgiendo el camino para el desarrollo de una electrónica netamente desarrollada en polímeros orgánicos, conduciendo a dispositivos flexibles, de poco peso, y de bajo costo.¹³

De todas las anteriores aplicaciones se resaltan las celdas solares, como un medio para poder reemplazar a los combustibles fósiles como la fuente principal de energía, pues a lo largo de las tres últimas décadas se ha ido presentando un incremento considerable en el consumo energético mundial; el uso irresponsable y desmedido de los recursos naturales ha causado un serio impacto negativo en el medio ambiente y es claro que muchos de los procesos industriales implementados para suplir los requerimientos de la sociedad actual manejan metodologías poco convenientes, que con una marcada urgencia deben ser reguladas e idealmente reemplazadas por procesos más eficientes y menos perjudiciales para el planeta.¹⁴ De este modo, parte de la investigación

actual mundial se ha enfocado a la búsqueda de nuevos materiales, mucho más eficaces, para los cuales su obtención y su empleo presenten un impacto leve o idealmente nulo en el medio ambiente.

Gran parte de la investigación actual se enfoca a la creación de materiales que presenten una alta eficacia en la conversión y almacenamiento de energía; en este tema, la obtención de energía a partir de fuentes renovables es de alta controversia mundial: gran parte de la energía usada actualmente surge del empleo de combustibles fósiles, induciendo, como es claro, serios problemas de contaminación como la acumulación de gases de invernadero y la generación en gran escala de desechos. Es deplorable ver como en los pocos años en que se han desarrollado los procesos industriales, el equilibrio que la naturaleza mantenido por tanto tiempo, ha sido alterado de un modo tan drástico como para inducir problemas de calentamiento a una escala global. Este es un problema actual y de interés mundial que requiere esfuerzos sinceros para ahondar en su solución.

Un acceso a fuentes de energías renovables y viables económicamente es un requerimiento actual para el desarrollo de una sociedad sostenible desarrollada, lo cual incluye por supuesto un manejo responsable de las mismas. Según cifras presentadas en la literatura correspondiente, el promedio del consumo de energía global en el año 2000 fue de 13 TW y se estima que se maneje un valor de 28 TW en el 2050;^{15, 16} sin embargo, dicha cantidad de energía no podrá ser provista en un futuro por los combustibles fósiles. La energía solar, además de la fusión nuclear, tiene el más alto potencial para satisfacer la demanda mundial de energía de fuentes renovables;¹⁷ de los 1.7×10^5 TW de energía solar que llegan a la superficie de la tierra, un valor potencial de energía disponible es de alrededor de 600 TW. De este modo, manejando “granjas solares” con 10% de eficiencia se podrían obtener 60 TW, valores muchísimos más altos que las estimaciones de la energía requerida en un futuro.¹⁸ El concepto de energía solar como una fuente renovable se reafirma al tener en cuenta que toda la energía solar que recibe el planeta en

toda su superficie en una sola hora alcanza para abastecer la demanda energética de todo el mundo por un año.¹⁹

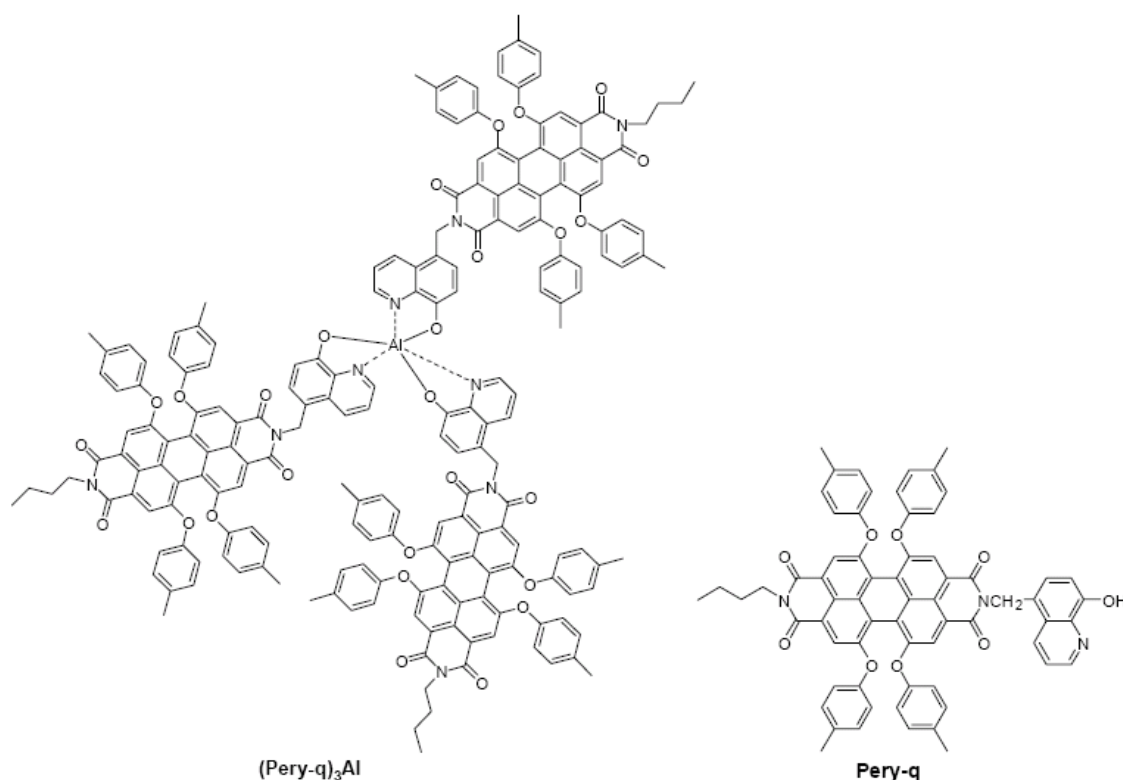
Los semiconductores orgánicos tienen unas características estructurales específicas para poder realizar la conducción eléctrica: los conductores presentan una alta facilidad para el movimiento de portadores de carga debido a que sus electrones más externos se encuentran con facilidad en la banda energética de conducción y así están, en teoría, compartidos y disponibles para los núcleos de los átomos del conductor. Por el contrario, el movimiento de portadores de carga en los semiconductores orgánicos no puede ser explicado por este mismo modelo, sino que sus propiedades semiconductoras son un reflejo de su estructura molecular; así, se presentan como requisitos estructurales un alto número de enlaces dobles conjugados. De este modo la molécula en cuestión puede actuar como un cromóforo y ser susceptible a la absorción de energía en forma de fotones incidentes, pero además la deslocalización de los electrones ubicados en los orbitales *p* en los dobles enlaces permite un movimiento de cargas intramolecular; por otra parte, el movimiento de portadores de carga entre moléculas está relacionado con fenómenos cuánticos de migración de cargas por medio del efecto túnel.²⁰⁻²²

1.2. El sistema quinolínic como potencial estructura base para el diseño de nuevos semiconductores orgánicos.

Una discusión más profunda respecto a los semiconductores orgánicos y su modo de funcionamiento no está dentro del alcance de este libro ni del trabajo realizado, sin embargo este tema se trata ligeramente para resaltar los requerimientos en la estructura molecular para presentar el movimiento de los portadores de carga. De este modo algunos de los más eficientes semiconductores orgánicos son moléculas altamente conjugadas con voluminosos sustituyentes cromóforos y que además se encuentran realizando complejos con átomos metálicos, que sirven por supuesto para aumentar la movilidad de los portadores de carga. Entre los complejos más conocidos

resalta el $(\text{Pery-q})_3\text{Al}$, que consta de un átomo central de aluminio que realiza un complejo con tres moléculas de 8-hidroxiquinolina que actúan como ligandos bidentados y se encuentran sustituidas por un grupo cromóforo voluminoso (Figura 1); en base a este complejo se han elaborado distintos dispositivos emisores de luz roja, manejando una alta estabilidad térmica y un prolongado tiempo de vida.²³

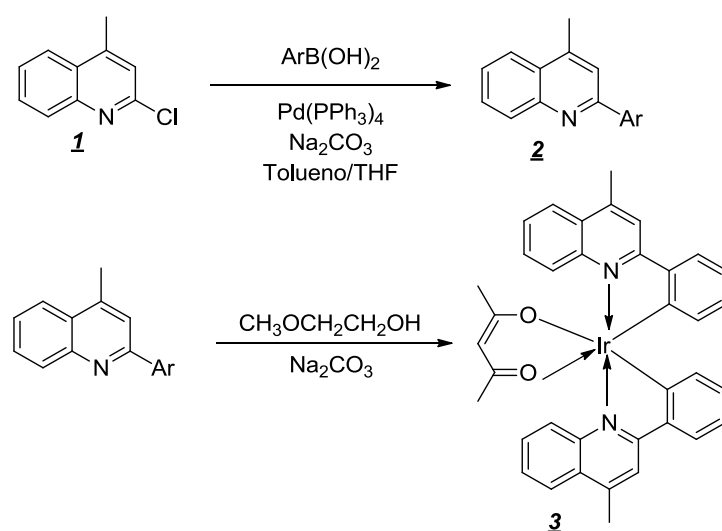
Figura 1. Estructuras moleculares del complejo $(\text{Pery-q})_3\text{Al}$ y del grupo Pery-q, implementados en el diseño de semiconductores orgánicos.



Es interesante ver como el sistema 8-hidroquinolínico actúa como ligando bidentado en la formación de complejos organometálicos, perfilando así a estos derivados como potenciales estructuras base a partir de las cuales se pueden obtener moléculas más complejas. En otro reportes, el sistema de la quinolina y en especial las 4-metilquinolinas, denominadas también como lepidinas,

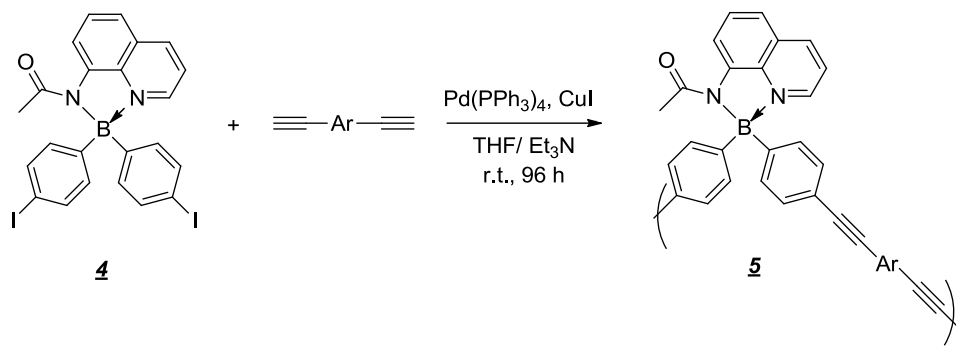
aparecen como ligando principales unidos a distintos metales (Esquema 1); así, a partir de la 2-aril-4-metilquinolina **2** se reportan complejos con iridio^{24,25} **3** y rodio²⁶, que manejan eficiencias y tiempos de vida altos; sin embargo los costos de diseño son considerables. Es menester realizar complejos organometálicos usando metales más fácilmente adsequibles.

Esquema 1. Síntesis de complejos organometálicos a partir de 2-aril-4-metilquinolinas, utilizando iridio como átomo central.



La 8-hidroxiquinolinas han sido ampliamente utilizadas como ligandos para la formación de complejos organometálicos en busca de semiconductores orgánicos; sin embargo las 8-aminoquinolinas no han sido implementadas seriamente en dichos estudios, solamente destaca el trabajo de Yuuya Nagata y Yoshiki Chujo, quienes basándose en el ((*N, N*)-8-acetilaminoquinolato)bis(4-yodofenil)borano lo implementaron como un monómero en la síntesis de polímeros organoborados que presentan fluorescencia verde (Esquema 2).²⁷

Esquema 2. Polímeros organometálicos usando 8-(*N*-acetil)aminoquinolina como ligandos bidentados.

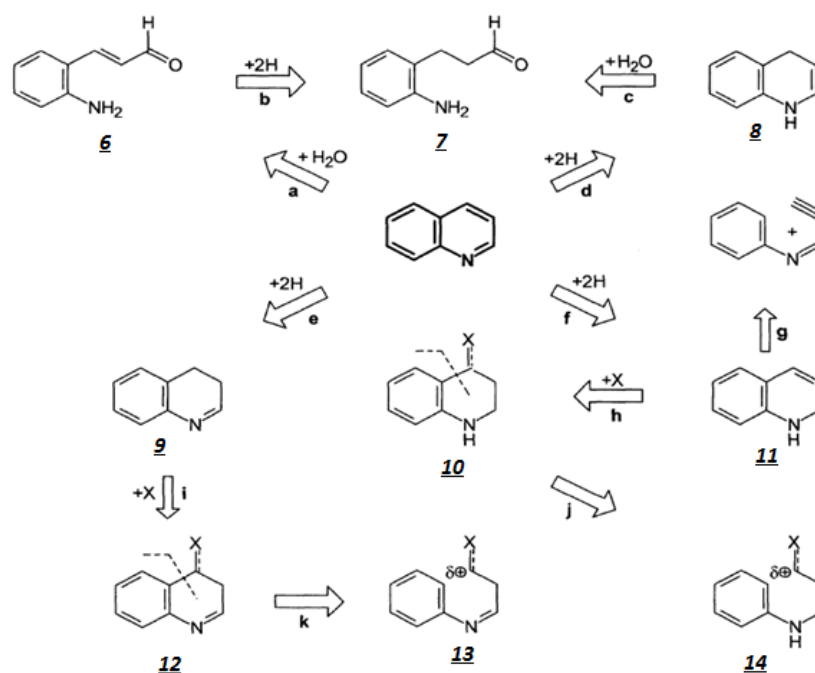


Sin embargo no se encuentran reportes acerca de la implementación neta de las 8-aminoquinolinas en la obtención de complejos organometálicos para su uso como semiconductores orgánicos. De este modo se entiende que este es un campo de investigación promisorio y acorde con uno de los enfoques investigativo de más alto interés mundial.

1.3. Análisis retrosintético del sistema quinolínico.

La síntesis del sistema de la quinolina puede ser realizada de muchas formas, obviamente en base a los requerimientos posteriores en la ruta sintética; según la disponibilidad de reactivos junto con la eficiencia de los procesos sintéticos implementados, cada metodología de síntesis presenta sus ventajas y desventajas. A continuación se presenta un análisis retrosintético de la quinolina (Esquema 3),²⁸ ya que siendo el núcleo principal en las 8-amino-4-metilquinolinas, el primer paso implica definir cómo se va a generar este núcleo de interés.

Esquema 3. Retrosíntesis del sistema quinolínico.



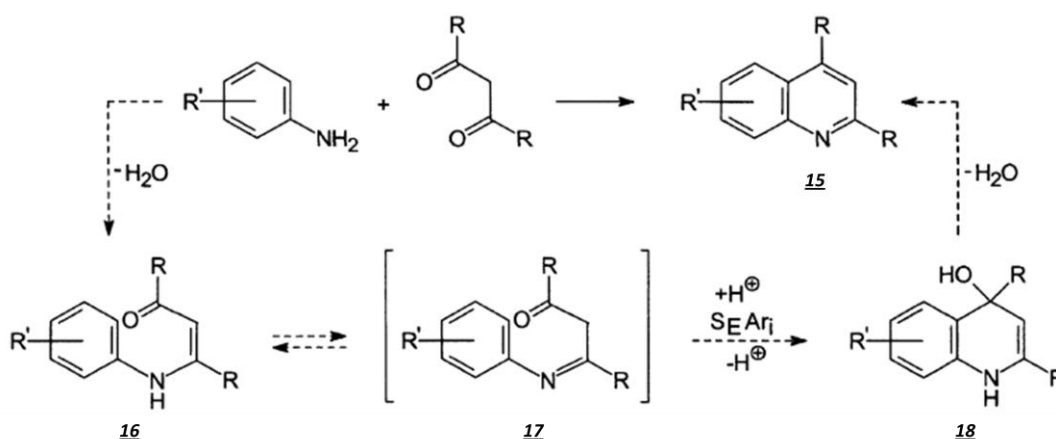
En el análisis retrosintético se puede observar que la ruptura del fragmento imínico en la quinolina conduce al *o*-aminocinamaldehído **6**, o después de reducción al *o*-aminofenilpropanal **7**, los cuales sirven como material de partida para una ciclocondensación, y pueden ser obtenidos en un inicio a partir de la 1,4-dihidroquinolina **8**.

Las operaciones retrosintéticas **e/f** conducen a las dihidroquinolinas **9** y **11**; para **11** una síntesis involucrando cicloadiciones [4+2] de alquinos a *N*-feniliminas es retrosintéticamente relevante. El análisis retrosintético sobre estas dihidroquinolinas perfila como posibles precursores los derivados de la anilina con cadenas alquílicas tales que presenten una electrodeficiencia en la posición γ , (gamma) al nitrógeno **13** y **14**, facilitando así una ciclación a través de una sustitución electrofílica aromática.

De este modo algunas de las metodologías más llamativas para la síntesis de este tipo de compuestos implican sustituciones electrofílicas aromáticas

facilitadas al inducir una marcada electrodeficiencia en el carbono gamma respecto al grupo amina. Entre estas resaltan la síntesis de Combes y la síntesis de Skraup.

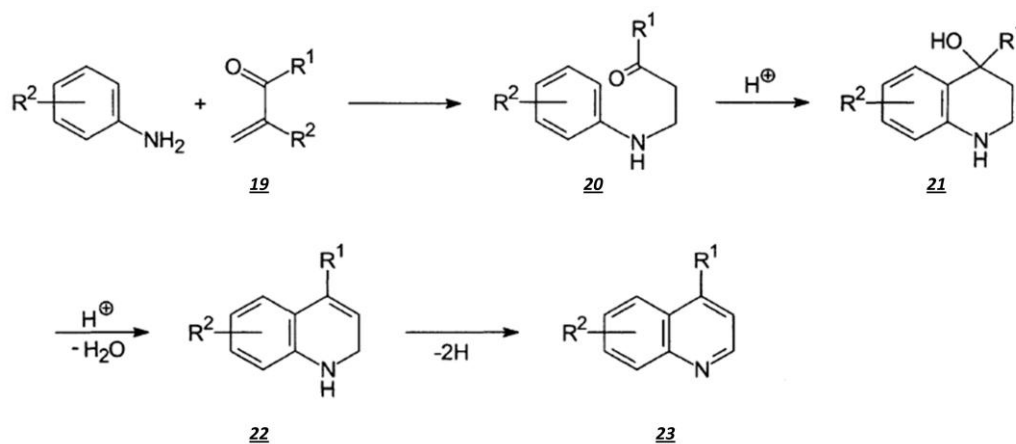
Esquema 4. Obtención de quinolinas a partir de β -enaminonas o *N*-ariliminas a través de una hidroxialquilación intramolecular y una posterior deshidratación. Síntesis de Combes.



En la síntesis de Combes se maneja el concepto de que las arilaminas primarias con una posición *orto* libre pueden llevar a cabo una ciclocondensación con β -dicetonas o β -cetoaldehidos en un medio fuertemente ácido; por ejemplo, la obtención de las quinolinas **15** implica en un inicio la formación de las β -enaminonas **16**, o las *N*-ariliminas **17**, que después de la protonación del enlace C=O sufren una hidroxialquilación intramolecular y una posterior deshidratación (a través de **18**) para producir las quinolinas **15**.²⁹

En la síntesis de Skraup y Doebner-Miller, por su parte, se usan arilaminas primarias con una posición *orto* disponible para que reaccione con compuestos carbonílicos α,β -insaturados en un medio ácido en presencia de un agente oxidante (nitroarenos, As_2O_5). A continuación se presenta la secuencia de reacción en la síntesis de Skraup y Doebner-Miller de la quinolina (Esquema 5).

Esquema 5. Secuencia de reacción de la síntesis de Skraup y Doebner-Miller de la quinolina.



Esta secuencia de reacción fue establecida mediante el aislamiento de cada uno de los intermediarios, junto con la distribución de los sustituyentes y el marcaje isotópico. El primer paso es una adición de Michael de la amina al sistema enona **19**, con la subsecuente formación de β-amino cetonas **20**, las cuales ciclan a través de una sustitución electrofílica aromática favorecida por la protonación del grupo carbonilo C=O, para obtener los productos **21**. Finalmente la deshidratación produce la 1,2-dihidroquinolina **22**, que mediante una deshidrogenación produce la quinolina **23**.³⁰

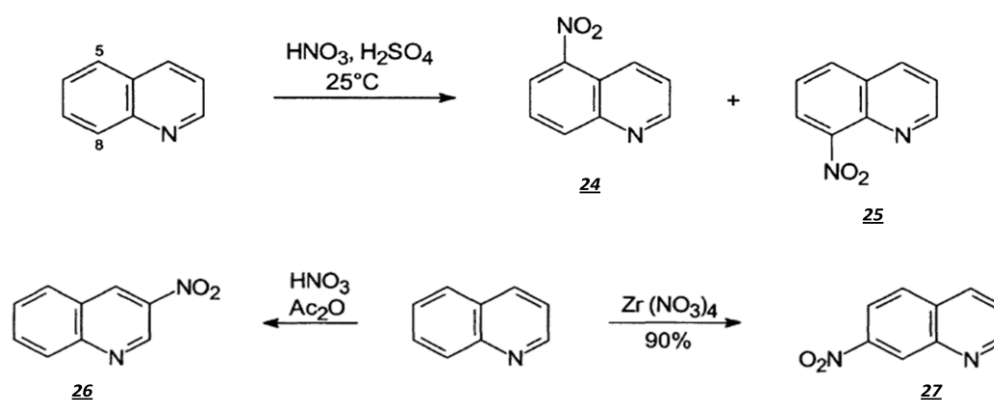
1.4. Nitración de la quinolina, tetrahydroquinolina y N-acetiltetrahydroquinolina.

Independiente de la ruta sintética que se elija para la síntesis de la quinolina, la inclusión del grupo amino en la posición 8 de este sistema muy posiblemente implicará una reacción de nitración y una posterior reducción del grupo nitro. Sin embargo, la inclusión de un electrófilo en condiciones tan fuertes como las

que se presentan en la reacción de nitración generan un serio problema que afecta la eficiencia de una ruta sintética, la generación de regioisómeros.³¹

El sistema quinolínico es nitrado en condiciones moderadas, sin embargo debido a que el medio fuertemente ácido causa una protonación completa del nitrógeno endocíclico, la mono-substitución ocurre netamente en las posiciones C-5 y C-8 formando los productos **24** y **25**. Además la inclusión del electrófilo puede ser afectada por la mezcla nitrante usada, como se evidencia en la obtención de la 3-nitroquinolina **26** al usar HNO₃ en anhídrido acético, como mezcla nitrante; la regioselectividad de la reacción también se afecta por el uso de metales de transición, como los nitratos de zirconio, Zr(NO₃)₄, que inducen la nitración en la posición 7, obteniendo los derivados **27**.³²

Esquema 6. Control de la regioselectividad en la reacción de nitración de la quinolina.



La nitración clásica del sistema quinolínico genera la 8-nitroquinolina junto con la 5-nitroquinolina en proporciones prácticamente iguales, dando rendimientos de 43% para **24** y de 47% para **25**; esta metodología, o sea la nitración directa de la quinolina para la obtención de 8-nitroquinolinas y su posterior reducción a 8-aminoquinolinas, implica una pérdida de casi el 50% en una etapa intermedia de toda la ruta sintética, haciéndola poco conveniente y efectiva.³³

Diversos estudios han demostrado el grado de dependencia en base al pH que presenta la orientación del ataque electrofílico en la nitración de la quinolina.³⁴ En un medio débilmente ácido se presentan como productos las 4-nitro, 5-nitro y 8-nitroquinolinas, pero la proporción de 5-nitro y 8-nitroquinolinas aumenta con la acidez del medio. Dichos resultados muestran que la posición 4 solo sufre el ataque electrofílico en un medio poco ácido.

La proporción entre las 5-nitro y 8-nitroquinolinas obtenidas por nitración directa de la quinolina es dependiente también del pH; si se manejan valores muy bajos la protonación del nitrógeno del sistema quinolínico se da completamente, generando una repulsión electrostática entre el electrófilo y el centro electrodeficiente, acentuándose esta en la posición 8, de modo que a pH muy ácido la nitración, debido a las repulsiones electrostáticas, es dirigida a la posición 5.

Como se puede observar en el análisis retrosintético de la quinolina (Esquema 3), los derivados del sistema molecular **10** pueden ser implementados para la síntesis de quinolinas funcionalizadas en la posición 4, a través de oxidaciones clásicas; como se había mencionado previamente, **10** puede ser obtenido por la ciclación de anilinas *N*-alquil sustituidas, con la electrodeficiencia suficiente en la posición gamma respecto del grupo amino, como para inducir una ciclación a través de una sustitución electrofílica aromática; así, los productos ciclados, tetrahydroquinolinas asociadas al sistema **10**, pueden ser nitradas y posteriormente oxidadas a 8-nitroquinolinas como una metodología alterna.

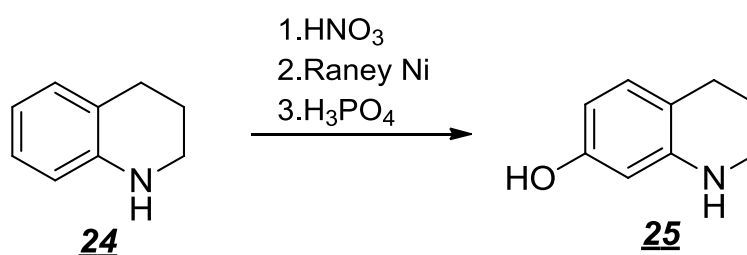
Las tetrahydroquinolinas son formalmente, anilinas di-sustituidas, por lo que su nitración estará gobernada por la deslocalización de la carga positiva inducida por la inclusión del grupo nitro en el sistema conjugado del anillo aromático. De este modo el grupo amino favorece la nitración en las posiciones 8 y 6 del sistema molecular, *orto*- y *para*- al nitrógeno endocíclico respectivamente; sin embargo, el medio fuertemente ácido en que se realiza la nitración asegura una total protonación del nitrógeno endocíclico de las tetrahydroquinolinas, cambiando así la distribución electrónica y la disponibilidad del par de electrones del grupo amino, el cual estaba involucrado en la deslocalización de

la carga. Así, en un medio ácido el grupo amino secundario de las tetrahydroquinolinas está presente como un nitrógeno cuaternario positivamente cargado.

Si el nitrógeno endocíclico de las tetrahydroquinolinas se encuentra cargado positivamente, entonces, adyacente al anillo aromático se encuentra este heteroátomo positivamente polarizado, y así se considera un grupo electro-atrayente con respecto al anillo de benceno, ejerciendo un efecto inductivo desestabilizante; de este modo el estado de transición para una reacción de nitración en la posición 7 y 5 va a presentar la menor energía de activación, haciendo que el producto que predomine sea el regioisómero *meta*-.³⁵

En la literatura se encuentran reportes de la nitración de la tetrahydroquinolina; un extenso "Review" muestra como la 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **25**, fue preparada por nitración, reducción y tratamiento con ácido fosfórico de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina **24**, en rendimientos del 43%; sin embargo se resalta la inclusión del electrófilo en la posición 7 del sistema molecular.³⁶

Esquema 7. Síntesis de 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina a partir de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

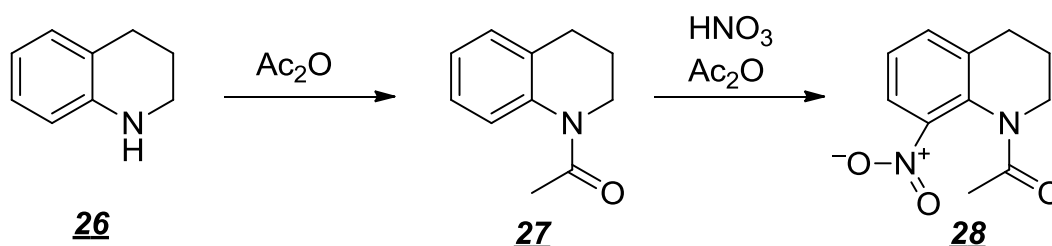


Sin embargo, si se previene la protonación del nitrógeno endocíclico de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, claramente la nitración no estará dirigida a las posiciones *meta*- con respecto al grupo amino, sino a las posiciones 8 y 6, *orto*- y *para*- respecto al grupo amino. Esto se puede lograr al realizar una

acetilación del grupo amino, y de este modo impedir la protonación del nitrógeno, por lo que se manejaría una función amida en vez de amina cuaternaria en un pH ácido, común de la nitración. La función amida es directora *orto*- y *para*- en las reacciones de sustitución electrofílica aromática; así, si existe un sustituyente en la posición 6 del sistema tetrahydroquinolínico, la inclusión del electrófilo ocurrirá exclusivamente en la posición 8.

Esta suposición es corroborada experimentalmente: reportes en la literatura especializada muestran que los sistemas *N*-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos son nitrados selectivamente en la posición 8, mediante el tratamiento con ácido nítrico en anhídrido acético, alcanzando rendimientos del 89%.³⁷

Esquema 8. Síntesis regioselectiva de *N*-acetil-8-nitrotetrahydroquinolinas.



Así, es conveniente realizar una previa acetilación sobre el nitrógeno endocíclico en el sistema tetrahydroquinolínico, para inducir la inclusión del grupo nitro en la posición 8 al realizar la reacción de nitración. De este modo este enfoque sintético se perfila como una metodología regioselectiva para la nitración de *N*-acetiltetrahydroquinolinas, a partir de las cuales es sencillo obtener en pocos pasos y en alto rendimiento 8-aminoquinolinas.

1.5. Síntesis de *N*-acetil-8-nitrotetrahydroquinolinas a partir de 4-*N*-arilamino-1-butenos, ciclación tipo Friedel-Crafts.

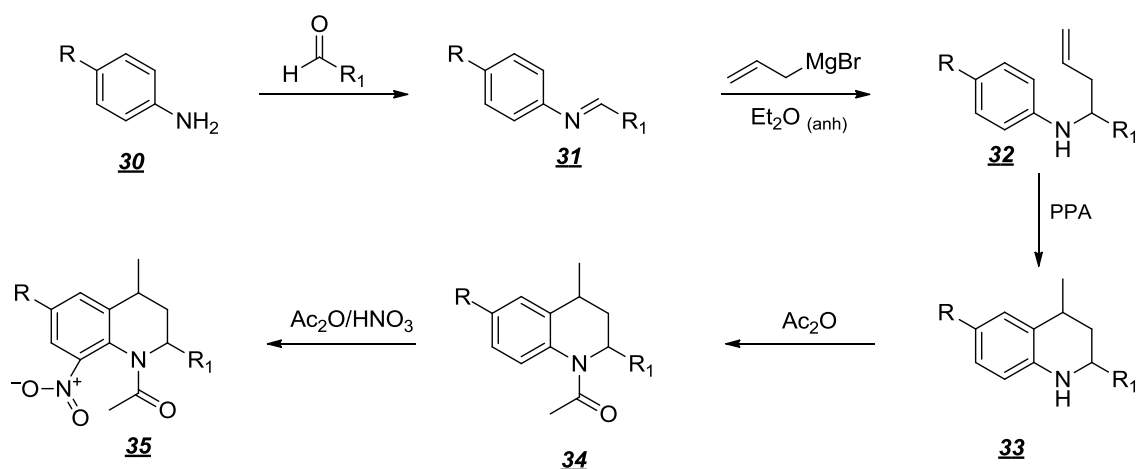
Nuestro grupo de investigación maneja dos metodologías principales para acceder al sistema quinolínico y tetrahydroquinolínico: mediante reacciones pericíclicas como la imino Diels-Alder, la cual fácilmente produce el sistema de la quinolina, o a través de derivados de los 4-*N*-arilamino-1-butenos que se ciclan en un medio ácido mediante una sustitución electrofílica aromática, produciendo las respectivas 4-metiltetrahydroquinolinas (tetrahydrolepidinas) que posteriormente son oxidadas a 4-metilquinolinas (lepidinas).³⁸⁻⁴⁰ De este modo una diferencia drástica en términos prácticos entre estas dos reacciones son los productos finales: a través de la reacción imino Diels-Alder se obtiene la quinolina, pero mediante la ciclación en medio ácido de 4-*N*-arilamino-1-butenos se obtiene la tetrahydroquinolina.

Además de la disponibilidad de reactivos, uno de los criterios a tener en cuenta en el momento de elegir una metodología específica es en qué grado la estructura molecular obtenida puede afectar las modificaciones sintéticas posteriores. De este modo si se desea buscar rutas sintéticas eficaces para la producción de derivados de la 8-aminoquinolina, es necesario saber cómo transcurrirá posteriormente la nitración de la quinolina o la tetrahydrolepidina generada.

Como se mencionó anteriormente, una de las formas más eficaces de obtener las 8-aminoquinolinas, entendiéndose eficacia en términos de rendimiento que implícitamente implica regioselectividad, es a través de una acetilación previa sobre el sistema tetrahydroquinolínico para regioselectivamente realizar la nitración en la posición 8 de la tetrahydroquinolina, y posteriormente se efectúan reacciones de alto rendimiento, desacetilación, oxidación y finalmente reducción del grupo nitro al grupo amino. Así, una ruta sintética efectiva para la obtención de 8-aminoquinolinas debe incluir la síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de la ciclación en medio ácido de 4-*N*-arilamino-1-butenos, metodología ampliamente usada y conocida en nuestro grupo de investigación.

De este modo se plantea una ruta sintética para la obtención de derivados de *N*-acetil-8-nitrotetrahidroquinolinas, precursores en la síntesis de 8-aminoquinolinas, moléculas de alto interés para la formación de semiconductores orgánicos (Esquema 9).

Esquema 9. Síntesis de *N*-acetil-8-nitro-4-metilquinolinas.



Siguiendo metodologías ampliamente trabajadas en nuestro grupo de investigación,³⁹ la ruta sintética propuesta parte de la condensación de derivados de la anilina (**30**) con aldehídos debidamente funcionalizados, generando las respectivas iminas (**31**), las cuales a través de una alilación en una reacción de Grignard, producen los 4-*N*-arilamino-1-butenos (**32**), que son ciclados en medio ácido para la obtención de las 4-metiltetrahidroquinolinas, conocidas como tetrahidrolepidinas (**33**) que mediante el uso de anhídrido acético son acetiladas en el nitrógeno endocíclico para generar las *N*-acetiltetrahidrolepidinas (**34**), que al ser sometidas a nitración producen de un modo regioselectivo las *N*-acetil-8-nitrotetrahidrolepidinas (**35**).

1.6. Síntesis extendida en “one-pot”

La Química Sostenible o Química Verde, es una filosofía de carácter preventivo que busca generar y aplicar metodologías que disminuyan el impacto que los procesos químicos generan en el ambiente; de este modo, metodologías que impliquen menos etapas, tiempo y energía, reactivos, solventes, que busque evitar en lo posible el uso de sustancias altamente perjudiciales, y prevenir la generación de desechos, son consideradas entonces metodologías acordes con la tendencia de la Química Verde.⁴¹

La obtención de reactivos específicos y eficaces pero sin embargo económicos, usados para las distintas modificaciones que se implementa en los laboratorios, puede parecer la prioridad de un grupo de investigación; sin embargo, a menudo el tiempo, la energía y los solventes implicados en una ruta sintética son la mayor fuente del costo de la investigación. La reducción de las etapas sintéticas y la disminución en el uso de grupos protectores afecta positivamente el rendimiento general de un proceso sintético y es una meta constante en cada ruta sintética. Además, los pasos de extracción y purificación que se realizan entre cada etapa involucran extensamente el uso de solventes, tiempo y energía. La realización de varias etapas no solamente causa una disminución del rendimiento general en una síntesis lineal, sino que además favorece la formación de subproductos que dificultan la purificación de las sustancias de interés. Por lo tanto, la combinación eficaz de varias etapas sintéticas, compatibles entre sí, no solamente reduce el tiempo y la energía usada, sino que además previene la formación de desechos innecesarios y de subproductos, aumentando además el rendimiento general de una síntesis lineal. Esta combinación de etapas sintéticas compatibles ha sido denominada “*Telescoping Synthesis*”, una forma de síntesis en “*one-pot*”.⁴² En español el término podría ser “Síntesis extendida en *one-pot*”. De este modo esta metodología implica realizar una etapa de síntesis pero sin extraer ni purificar los productos obtenidos, sino en el mismo reactor realizar la siguiente reacción, añadiendo los siguientes reactivos sobre la mezcla de la reacción inicial.

Es obvio que un requerimiento en la “síntesis extendida en *one-pot*” es que las etapas sintéticas a combinarse sean compatibles entre sí; esta definición se aplica para las tres reacciones de ciclación tipo Friedel-Crafts, acetilación con anhídrido acético, y nitración en anhídrido acético presentadas en el esquema de la síntesis de *N*-acetil-8-nitrotetrahidrolepidinas (Esquema 9). Las reacciones mencionadas manejan un mismo pH, de carácter ácido, y debido a su selectividad no se espera que generen productos secundarios.

2. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

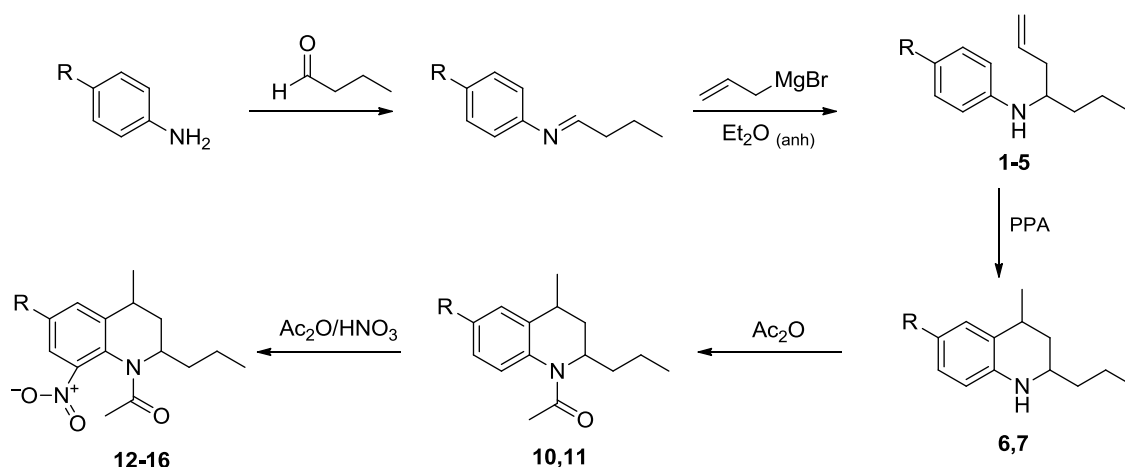
Actualmente parte del enfoque investigativo mundial se centra en la búsqueda de nuevos materiales; entre estos destacan los semiconductores orgánicos, debido a las diversas aplicaciones en que pueden ser usados, y entre estas su uso como celdas solares sobresale claramente. Sin embargo, problemas de estabilidad térmica, tiempos de vida y eficiencias eléctricas exigen una investigación más profunda para hallar sistemas moleculares que los resuelvan. La implementación de derivados del sistema de la 8-aminoquinolina como ligandos en complejos organometálicos para su uso como semiconductores es un campo promisorio de investigación, debido a los antecedentes que demuestran su viabilidad, ya sea a través de la comparación con moléculas similares con eficiencias sobresalientes como semiconductores, o por el hecho de que no hay reportes profundos de la implementación de estos sistemas en complejos organometálicos semiconductores.

Sin embargo, la síntesis del sistema de la 8-aminoquinolina por rutas clásicas presenta problemas debido a su alto número de etapas, en especial por la poca regioselectividad que se maneja en la etapa de nitración, implícita en la ruta sintética. Por esto se torna necesario la búsqueda de rutas sintéticas eficaces en términos de rendimiento y regioselectividad pero que además no impliquen múltiples etapas, pues entre más larga es una ruta sintética se presentan inconvenientes serios con la disminución del rendimiento general, la generación de posibles productos secundarios, la disposición de un mayor número de residuos, un consumo mucho más alto de tiempo y energía, y el uso de una mayor cantidad de solventes y reactivos.

Tras una revisión extensa en la literatura especializada se propone una ruta sintética altamente eficiente para la obtención de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas (Esquema 10) como precursores versátiles de las 8-aminoquinolinas, que incluye una acetilación del nitrógeno endocíclico de las

tetrahidrolepidinas, para así controlar la regioselectividad de la nitración posterior; de este modo la ruta sintética parte de derivados de la anilina para realizar una condensación con el butiraldehído para la generación de la respectiva imina, las cuales son aliladas en una reacción de Grignard para producir los 4-*N*-arilamino-1-heptenos (**1-5**), que sufren una posterior ciclación tipo Friedel-Crafts para producir las 2-propiltetrahidrolepidinas (**6, 7**). Estas últimas son acetiladas, generando las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas (**10, 11**) y finalmente estas son nitradas regioselectivamente en la posición 8 para dar las *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas (**12-16**).

Esquema 10. Síntesis de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas **12-16**.



Debido a que las reacciones de ciclación tipo Friedel-Crafts, acetilación y nitración son en conjunto compatibles entre sí, puesto que manejan un pH similar, es posible aumentar la eficiencia de la ruta sintética acortando el número de etapas y manejando una regioselectividad total en la etapa de nitración. Al realizar estas tres reacciones en una síntesis extendida en “*one-pot*”, las reacciones se ejecutan en su respectivo orden en el mismo reactor, sin un tratamiento previo de la mezcla de reacción; de este modo la metodología propuesta maneja un procedimiento preventivo respecto a la generación de un

alto número de desechos, y efectivamente reduce el número de etapas, haciendo tres reacciones en un solo paso, eliminando procesos arduos de extracción y purificación, aumentando así el rendimiento general del proceso.

La ruta sintética propuesta de síntesis extendida en “*one-pot*” se perfila como una metodología de síntesis de una alta eficiencia en términos de un buen rendimiento general, de una total regioselectividad y ante todo acorde con varios de los principios de la Química Verde, debido a la disminución en el número de pasos de extracción y purificación entre etapas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Establecer una ruta sintética eficiente en términos de rendimientos y regioselectividad para la síntesis de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas, mediante el uso de una metodología de síntesis extendida en “*one-pot*”, disminuyendo el impacto ecológico que se presenta.

3.2. Objetivos específicos

- 3.2.1. Sintetizar una serie de 4-*N*-arilamino-1-heptenos a partir de la alilación de butilidenanilinas, sintetizadas previamente mediante la condensación de derivados de la anilina y el butiraldehído.
- 3.2.2. Realizar la ciclación y la acetilación de algunos 4-*N*-arilamino-1-heptenos representativos, junto con la acetilación de sus productos ciclados, para así determinar por comparación cuál ruta sintética provee en más alto rendimiento las *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas.
- 3.2.3. Verificar la regioselectividad de la reacción de nitración sobre el sistema *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidínico, para la inclusión exclusiva del grupo nitro en la posición 8.
- 3.2.4. Implementar la síntesis extendida en “*one-pot*” de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas a partir de 4-*N*-arilamino-1-heptenos, realizando así una metodología de tres reacciones en un solo reactor.

- 3.2.5.** Determinar el diastereoisómero mayoritario que se presenta en las mezclas diastereoméricas, para los derivados del sistema 2-propiltetrahidrolepidínico.
- 3.2.6.** Caracterizar los productos obtenidos a través de las técnicas instrumentales disponibles, a saber, espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear mono y bidimensional.

4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

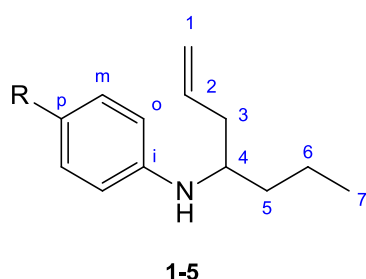
Los reactivos empleados en las reacciones ejecutadas fueron de grado síntesis de las marcas Merck y Aldrich. Los solventes utilizados fueron secados previo a su uso; el éter etílico se secó sobre sodio metálico usando benzofenona como indicador, los hexanos se secaron sobre sodio metálico, recogiendo ambos solventes sobre tamiz molecular activado de 4 Å.

El avance de las reacciones se controló mediante cromatografía de capa fina sobre cromatofolios de gel de sílice 60 F254 (Merck), revelados en una cámara SPECTROLINE MODEL ENF-260C a las longitudes de onda de 366 y 254 nm, o en una cámara de yodo. La separación y purificación de los productos sintetizados se realizó mediante cromatografía en columna, empleando gel de sílice (70-230 Mesh) como fase estacionaria y eluyendo con mezclas de hexanos-acetato de etilo. Para concentrar las fracciones recolectadas de los productos aislados se usó un rotoevaporador BÜCHI R-114.

Los espectros de infrarrojo se recolectaron usando un espectrómetro Lumex Infracum FT-02 en discos de KBr. Para la identificación por espectrometría de masas se empleó un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890A serie II con una columna capilar de 60 m recubierta con HP-5 [5%-fenil-poli(dimetil-siloxano)] acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (IE) a 70 eV en el Laboratorio de Cromatografía de la Universidad Industrial de Santander.

4.1. Síntesis de 4-*N*-arilamino-1-heptenos a través de acople carbono-carbono de butilidenanilinas con bromuro de alilmagnesio

Figura 2. 4-*N*-arilamino-1-heptenos obtenidos mediante la alilación de butilidenanilinas con bromuro de alilmagnesio en metodología de Reactivo de Grignard.



Comp.	R
1	H
2	Br
3	Cl
4	Me
5	MeO

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 250 mL con dos salidas se ajustó un condensador y un embudo de adicción con regulador de presión, el reactor se sometió a vacío y se calentó para asegurar la completa sequedad del medio de reacción. Luego permitiendo el flujo de gas inerte mediante una llave de paso y regulando la presión del sistema mediante un burbujeador, se añadieron virutas de magnesio metálico (0.95 g, 38 mmol) y un pequeño cristal de yodo. El reactor se calentó hasta sublimar completamente el yodo y tras su enfriamiento a temperatura ambiente se adicionó éter etílico anhidro (20 mL). Posteriormente se añadió gota a gota a través del embudo de adicción una solución de bromuro de alilo (2.6 mL, 30 mmol) en éter etílico anhidro (40 mL), envolviendo el reactor para evitar la pérdida de calor del sistema y

manteniendo atmósfera inerte. Después de la adición de la solución etérea se calentó el sistema manteniendo una agitación y un reflujo constante por 3 h. Conservando todo el tiempo el montaje en atmósfera inerte se procedió con la preparación inmediata de las butilidenanilinas.

En un balón de fondo redondo, seco y previamente pesado, se añadió la solución de anilina (3.72 g, 40 mmol) en éter etílico seco (10 mL) y se enfrió el reactor a 0 °C. Posteriormente butiraldehído (3.96 mL, 44 mmol) recientemente destilado a presión reducida fue adicionado lentamente al reactor, junto con K_2CO_3 (1.2 g, 10 mmol) como agente desecante del medio de reacción; la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 20 min. Posteriormente filtrada a un balón de fondo redondo seco. KOH (1.04 g, 22 mmol) previamente macerado fue añadido a la solución etérea y la mezcla se agitó por 20 min. Se filtró para su uso inmediato en la síntesis de 4-*N*-arilamino-1-heptenos.

Las butilidenanilinas en solución etérea recién preparadas se añadieron a la solución de bromuro de alilmagnesio gota a gota, conservando siempre atmósfera inerte en el sistema, tras lo cual se calentó el reactor a temperatura de reflujo por 3 h manteniendo una agitación constante. Luego de verificar el fin de la reacción por cromatografía en capa fina (TLC), se permitió el enfriamiento de la mezcla de reacción a temperatura ambiente para posteriormente añadirla sobre agua/hielo, y extraer la fase de interés con éter etílico (3 porciones de 30 mL). La fase orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ anhidrido, filtrada y concentrada al vacío; el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como disolventes eluentes hexanos-acetato de etilo (25:1) para obtener finalmente puros los 4-*N*-arilamino-1-heptenos.

4.1.1. 4-*N*-arilamino-1-hepteno (1)

A partir de 3.64 mL (40 mmol) de anilina, 3.96 mL (44 mmol) de butiraldehído, 1.2 g (10 mmol) de K₂CO₃, 1.04 g (22 mmol) de KOH; empleando 2.66 mL (30 mmol) de bromuro de alilo y 0.95 g (30 mmol) de magnesio metálico se obtuvieron 1.95 g (10 mmol) del 4-*N*-arilamino-1-hepteno **1**; líquido amarillo claro; Rto, 26 %; IR (KBr) (cm⁻¹): 3409 (NH), 914 (C=C); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.96 (3H, t, *J* = 7.10 Hz, 7-H), 1.34-1.63 (4H, m, 5-H y 6-H), 2.33 (2H, m, 3-H), 3.47 (1H, p, *J* = 5.87 Hz, 4-H), 3.54 (1H, s, N-H), 5.07-5.16 (2H, m, 1H), 5.86 (1H, m, *J* = 16.69, 10.65, 7.17, 6.05, 2-H), 6.61 (2H, d, *J* = 7.65, H-orto), 6.70 (1H, t, *J* = 7.36, H-para), 7.20 (2H, t, *J* = 8.12, H-meta). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14.79 (C7), 19.88 (C6), 37.25 (C5), 39.17 (C3), 52.66 (C4), 113.74 (C-orto), 117.43 (C-para), 118.13 (C1), 129.93 (C-meta), 135.61 (C2), 148.40 (C-*ipso*).

4.1.2. 4-*N*-(4-bromofenil)amino-1-hepteno (2)

A partir de 5.5 g (31.9 mmol) de *p*-bromoanilina, 3.16 mL (35.1 mmol) de butiraldehído, 0.87 g (7 mmol) de K₂CO₃, 0.75 g (16 mmol) de KOH; empleando 2.12 mL (24.5 mmol) de bromuro de alilo y 0.75 g (31.2 mmol) de magnesio metálico se obtuvieron 1.90 g (7 mmol) del 4-*N*-(4-bromofenil)amino-1-hepteno **2**; líquido amarillo dorado; Rto, 22 %; IR (KBr) (cm⁻¹): 3412 (NH), 917 (C=C), 812 (Aril *p*-sustituido); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.80 (3H, t, *J* = 7.15 Hz, 7-H), 1.23-1.41 (4H, m, 5-H y 6-H), 2.07-2.17 (2H, m, 3-H), 3.23 (1H, p, *J* = 5.92 Hz, 4-H), 3.33 (1H, s, NH), 4.91-4.96 (2H, m, 1-H), 5.60-5.70 (1H, m, 2-H), 6.29 (2H, d, *J* = 8.81, H-orto), 7.08 (2H, d, *J* = 8.81, H-meta). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14.31 (C7), 19.04 (C6), 36.36 (C5), 38.27 (C3), 52.03 (C4), 107.89 (C-para), 114.49 (C-orto), 117.48 (C1), 131.72 (C-meta), 134.48 (C2),

146.67 (C-*ipso*). CG-EM (EI) *m/z*: 267 (10, M⁺), 226 (100, M⁺ - 41), 184 (20, M⁺ - 83).

4.1.3. 4-N-(4-clorofenil)amino-1-hepteno (3)

A partir de 5.08 g (40 mmol) de *p*-cloroanilina, 3.96 mL (44 mmol) de butiraldehído, 1.2 g (10 mmol) de K₂CO₃, 1.04 g (22 mmol) de KOH; empleando 2.66 mL (30 mmol) de bromuro de alilo y 0.95 g (30 mmol) de magnesio metálico se obtuvieron 2.2 g (9 mmol) del 4-*N*-arilamino-1-hepteno **3**; líquido amarillo rojizo; Rto, 25 %; IR (KBr) (cm⁻¹): 3414 (NH), 916 (C=C), 814 (Aril *p*-sustituido); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.91 (3H, t, *J* = 7.02 Hz, 7-H), 1.28-1.58 (4H, m, 5-H y 6-H), 2.26 (2H, dd, *J* = 6.55, 7.49, 3-H), 3.37 (1H, p, *J* = 5.77 Hz, 4-H), 3.50 (1H, s, N-H), 5.02-5.10 (2H, m, 1-H), 5.78 (1H, m, *J* = 16.80, 10.52, 7.49, 6.55, 2-H), 6.48 (2H, d, *J* = 8.78, H-*orto*), 7.08 (2H, d, *J* = 8.78, H-*meta*). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14.16 (C7), 19.25 (C6), 36.55 (C5), 38.4 (C3), 52.32 (C4), 114.18 (C-*orto*), 117.7 (C1), 121.23 (C-*para*), 129.10 (C-*meta*), 134.7 (C2), 146.39 (C-*ipso*).

4.1.4. 4-N-(4-toluil)amino-1-hepteno (4)

A partir de 3.1 g (29 mmol) de *p*-toluidina, 2.87 mL (31.9 mmol) de butiraldehído, 0.79 g (6 mmol) de K₂CO₃, 0.68 g (14.5 mmol) de KOH; empleando 1.93 mL (22.3 mmol) de bromuro de alilo y 0.69 g (28.4 mmol) de magnesio metálico se obtuvieron 1.76 g (10 mmol) del 4-*N*-arilamino-1-hepteno **4**; Líquido amarillo claro; Rto, 30 %; IR (KBr) (cm⁻¹): 3406 (NH), 913 (C=C), 806 (Aril *p*-sustituido); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.90 (3H, t, *J* = 7.03 Hz, 7-H), 1.28-1.56 (4H, m, 5-H y 6-H), 2.22 (3H, s, Me-C_{para}) 2.26 (2H, t, *J* = 6.53, 3-H), 3.31 (1H, s, NH), 3.38 (1H, p, *J* = 5.77 Hz, 4-H), 5.01-5.10 (2H, m, 1-H), 5.80 (1H, m, *J* = 14.32, 12.86, 7.17, 6.53, 2-H), 6.49 (2H, d, *J* = 8.27, H-*orto*), 6.96 (2H, d, *J* = 8.27, H-*meta*). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14.16 (C7), 19.24 (C6), 20.34 (Me-C_{para}), 36.64 (C5), 38.53 (C3), 52.37 (C4),

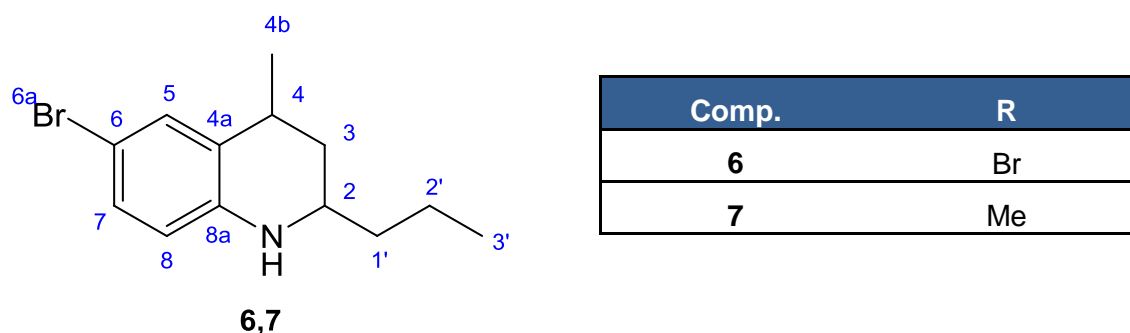
113.33 (C-orto), 117.40 (C1), 125.98 (C-para), 129.77 (C-meta), 135.06 (C2), 145.50 (C-*ipso*). CG-EM (EI) ($t_R = 11.06$ min), m/z : 203 (10, M^+), 162 (100, $M^+ - 41$), 120 (20, $M^+ - 83$).

4.1.5. 4-N-(4-metoxifenil)amino-1-hepteno (5)

A partir de 3.7 g (30 mmol) de *p*-anisidina, 3.0 mL (33 mmol) de butiraldehído, 0.9 g (7 mmol) de K_2CO_3 , 0.78 g (16 mmol) de KOH; empleando 2.0 mL (23 mmol) de bromuro de alilo y 0.71 g (29 mmol) de magnesio metálico se obtuvieron 2,09 g (9 mmol) del 4-*N*-arilamino-1-hepteno **5**; líquido amarillo claro; Rto, 32 %; IR (KBr) : 3364 (NH), 1241, 1041 (Éter aromático, C-O-Ar), 910 (C=C), 820 cm^{-1} (Aril *p*-sustituido); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.94 (3H, t, $J = 7.10$ Hz, 7-H), 1.30-1.63 (4H, m, 6-H y 5-H), 2.22-2.35 (2H, m, 3-H), 3.08 (1H, s, NH), 3.36 (1H, p, $J = 5.85$ Hz, 4-H), 3.75 (3H, s, MeO), 5.05-5.12 (2H, m, 1-H), 5.83 (1H, m, $J = 16.49, 10.69, 7.53, 6.47$ Hz, 2-H), 6.57 (2H, d, $J = 8.97$, H-orto), 6.79 (1H, d, $J = 8.97$, H-meta). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 14.85 (C7), 19.87 (C6), 37.23 (C5), 39.08 (C3), 53.77 (C4), 56.40 (MeO), 115.27 (C-meta), 115.50 (C-orto), 118.84 (C1), 135.65 (C2), 142.60 (C-*ipso*), 152.32 (C-para).

4.2. Síntesis de 2-propiltetrahidrolepidinas a través de una ciclación tipo Friedel-Crafts de 4-*N*-arilamino-1-heptenos

Figura 3. 2-Propiltetrahidrolepidinas obtenidas mediante la ciclación tipo Friedel-Crafts catalizada por el ácido polifosfórico.



Metodología general

En un balón de fondo redondo de 100 mL, limpio y seco, se añadió el ácido polifosfórico (5 g), y el reactor se enfrió en un baño de hielo. El 4-*N*-arilamino-1-hepteno (1.0 g, 5 mmol) fue adicionado lentamente sobre el ácido, disuelto en una mínima cantidad de cloroformo. Posteriormente un condensador fue adaptado al balón; manteniendo una agitación constante el reactor se calentó a 90 °C por 8 horas. Una vez se verificó el consumo total del precursor, se preparó una solución saturada de NaHCO₃ que fue adicionada en frío sobre la masa de reacción, hasta alcanzar pH neutro; solución saturada de NaOH fue entonces adicionada en frío hasta alcanzar pH = 12 según papel indicador universal. Se procedió con la extracción de la mezcla de reacción empleando acetato de etilo (3 porciones de 30 mL). La fase orgánica fue secada sobre MgSO₄ anhidrido, filtrada y concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y

como disolventes eluentes hexanos-acetato de etilo (25:1), para obtener finalmente pura la 2-propiltetrahidrolepidina de interés.

4.2.1. 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina (6)

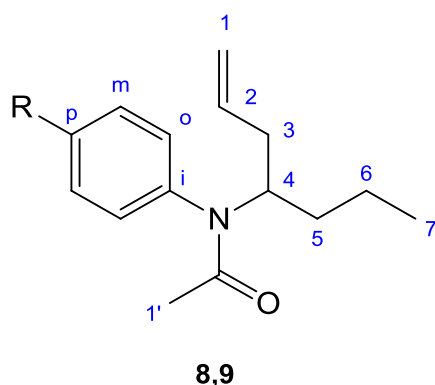
A partir de 1.17 g (4.3 mmol) de 4-*N*-(4-bromofenil)amino-1-hepteno **2**, en 5.70 g de ácido polifosfórico a 90 °C, se obtuvieron 1.04 g (3.8 mmol) de la 2-propiltetrahidrolepidina **6**; líquido rojo oscuro; Rto, 89 %; IR (KBr) (cm⁻¹): 3409 (NH), 879, 802 (Aril trisustituido asimétrico); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.95 (3H, t, *J* = 7.07 Hz, 3'H-*cis* y 3'H-*trans*), 1.19 -1.32 (m, 3-H) y 1.88-1.97 (m, 3-H) (Integran para 2H), 1.22 (d, *J* = 7.13 Hz, 4b-H-*trans*) y 1.27 (d, *J* = 6.80 Hz, 4b-H-*cis*) (Integran para 3H), 1.33 - 1.49 (m, 1'H-*cis*, 2'H-*cis*, y 2'H-*trans*) y 1.53 - 1.69 (m, 1'H-*trans*) (Integran para 4H), 2.86 (1H, oct, *J* = 6.15, 4-H-*cis* y 4-H-*trans*), 3.21-3.33 (1H, m, 2-H-*trans*, 2-H-*cis*), 3.70 (1H, s, N-H-*cis* y N-H-*trans*) (Integran para 1H), 6.31 (d, *J* = 8.52, 8-H-*cis*) y 6.33 (d, *J* = 8.67, 8-H-*trans*) (Integran para 1H), 7.01 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.25, 7-H-*cis* y 7-H-*trans*), 7.09 (s, 5-H-*trans*) y 7.17 (s, 5-H-*cis*) (Integran para 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14.17 (C3'), 18.67 (C2'-*cis*), 18.83 (C2'-*trans*), 20.04 (C4b-*cis*), 24.25 (C4b-*trans*), 29.83 (C4-*trans*), 30.75 (C4-*cis*), 34.62 (C1'-*trans*), 37.92 (C3-*cis*), 38.79 (C3-*trans*), 39.02 (C1'-*cis*), 46.57 (C2-*trans*), 51.42 (C2-*cis*), 108.06 (C6-*trans*), 108.50 (C6-*cis*), 115.25 (C8-*cis*), 115.49 (C8-*trans*), 128.53 (C4a-*cis*), 128.58 (C4a-*trans*), 129.26 (C5-*cis*), 129.29 (C7-*trans*), 129.38 (C7-*cis*), 131.31 (C5-*trans*), 143.01 (C8a-*trans*), 143.67 (C8a-*cis*); CG-EM (EI) (t_R = 16.03 (*trans*), 16.49 min (*cis*)), m/z: 268 (20, M⁺), 225 (100, M⁺ - 43), 145 (60, M⁺ - 123).

4.2.2. 6-metil-2-propiltetrahidrolepidina (7)

A partir de 0.83 g (4 mmol) de 4-*N*-(4-toluil)amino-1-hepteno **2**, en 5.4 g de ácido polifosfórico a 90 °C, se obtuvieron 0.75 g (3.6 mmol) de la 2-propiltetrahidrolepidina **7**; líquido rojo oscuro; Rto, 89 %; IR (KBr) (cm⁻¹): 3397 (NH), 877, 807 (Aril trisustituido asim); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.94 (3H, t, *J* = 6.71 Hz, 3'H-*cis* y 3'H-*trans*), 1.27-1.35 (m, 3-H) y 1.93 (dd, *J* = 12.8, 5.54, 3-H) (Integran para 2H), 1.25 (d, *J* = 7.34 Hz, 4b-H-*trans*) y 1.29 (d, *J* = 6.74, 4b-H-*cis*) (Integra para 3H), 1.35-1.50 (m, 1'H-*cis*, 2'H-*cis*, y 2'H-*trans*), 1.60-1.69 (m, 1'H-*trans*) (Integran para 4H), 2.20 (s, 6a-*trans*) y 2.21 (s, 6a-*cis*) (Integra para 3H), 2.90 (1H, oct, *J* = 6.15, 4-H-*cis* y 4-H-*trans*), 3.18-3.30 (1H, m, 2-H-*cis* y 2-H-*trans*), 3.41 (1H, s, N-H-*cis* y N-H-*trans*), 6.39 (d, *J* = 8.01, 8-H-*cis*) y 6.41 (d, *J* = 8.01, 8-H-*trans*) (Integra para 1H), 6.77 (1H, d, *J* = 7.94, 7-H-*cis* y 7-H-*trans*), 6.83 (s, 5-H-*trans*) y 6.93 (s, 5-H-*cis*) (Integra para 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14.24 (C3'), 18.75 (C2'-*cis*), 18.91 (C2'-*trans*), 20.46 (C4b-*cis*), 20.47 (C6a), 24.67 (C4b-*trans*), 29.91 (C4-*trans*), 30.78 (C4-*cis*), 35.45 (C1'-*trans*), 38.87 (C3-*cis*), 38.97 (C3-*trans*), 39.22 (C1-*cis*), 46.71 (C2-*trans*), 51.65 (C2-*cis*), 114.18 (C8-*cis*), 114.30 (C8-*trans*), 126.0 (C4a-*trans*), 126.29 (C4a-*cis*), 126.65 (C6-*cis*), 126.73 (C6-*trans*), 127.23 (C7-*cis*), 127.29 (C5-*cis*), 127.41 (C7-*trans*), 129.52 (C5-*trans*), 141.72 (C8a-*trans*), 142.36 (C8a-*cis*). CG-EM (EI) (t_R = 12.46 (*trans*), 12.77 min (*cis*)), m/z: 203 (20, M⁺), 160 (100, M⁺ - 43).

4.3. Síntesis de *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas mediante acetilación con anhídrido acético de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos

Figura 4. *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas obtenidas mediante acetilación en anhídrido acético de 4-*N*-aril-1-heptenos.



Comp.	R
8	Br
9	Me

Metodología general

En un balón de 50 mL, limpio y seco, se añadió una disolución del 4-*N*-arilamino-1-hepteno (4.4 mmol) en anhídrido acético (10 mL). Tras ajustar un refrigerante al balón y mantener regulada la presión del sistema con un burbujeador, el reactor se calentó a 140 °C por 3 horas, manteniendo una agitación constante. Una vez se corroboró el consumo total del precursor mediante cromatografía de capa delgada, se realizó la neutralización en frío de la mezcla de reacción utilizando una solución saturada de NaHCO₃, hasta alcanzar pH neutro, y posteriormente adicionando en frío una solución de NaOH hasta alcanzar pH = 12 según el indicador de papel universal. Se procedió con la extracción de la mezcla de reacción mediante acetato de etilo (3 porciones de 30 mL). La fase orgánica fue secada sobre MgSO₄ anhídrido, filtrada y concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por

cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como disolventes eluentes hexanos-acetato de etilo (5:1) para obtener finalmente puras las *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas de interés.

4.3.1. *N*-(4-bromofenil)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida (8)

A partir de 0.40 g (1.4 mmol) del 4-*N*-(4-bromofenil)amino-1-hepteno **2**, en 5 mL de anhídrido acético a 140 °C, se obtuvieron 0.45 g (1.4 mmol) de la *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **8**; Líquido rojo oscuro; Rto, 86 %; IR (KBr) (cm⁻¹): 1666 (C=O), 910 (C=C), 833 (Aril *p*-sustituido); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.90 (3H, t, *J* = 6.94 Hz, 7-H), 1.19-1.34 (2H, m, 6-H), 1.34-1.47 (2H, m, 5-H), 1.73 (3H, s, H^{1'}), 2.08 (3H, t, *J* = 6.98 Hz, 3-H), 4.90 (1H, p, *J* = 6.96 Hz, 4-H), 5.04-5.09 (2H, m, 1-H), 5.80 (1H, m, *J* = 17.14, 10.61, 6.98, 6.56 Hz, 2-H), 7.01 (2H, d, *J* = 8.80, H-orto), 7.53 (1H, d, *J* = 8.80, H-meta). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14.66 (C7), 20.51 (C6), 24.26 (C1'), 35.56 (C5), 38.19 (C3), 54.57 (C4), 117.71 (C1), 122.92 (C-*para*), 132.24 (C-*orto*), 133.21 (C-*meta*), 136.44 (C2), 139.18 (C-*ipso*), 171.28 (C=O). CG-EM (EI) (t_R = 16.88), m/z: 310 (3, M⁺), 268 (30, M⁺ - 41), 226 (100, M⁺ - 84).

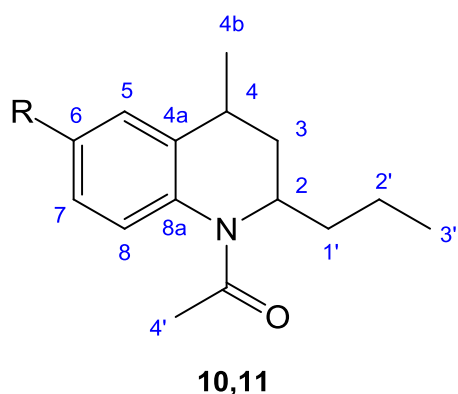
4.3.2. *N*-(*p*-toluil)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida (9)

A partir de 0.9 g (4.4 mmol) del 4-*N*-(4-toluil)-amino-1-hepteno **4**, en 10 mL de anhídrido acético a 140°C, se obtuvieron 0.85 g (3.4 mmol) de la *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **9**; líquido rojo oscuro; Rto, 79 %; IR (KBr) (cm⁻¹): 1714 (C=O), 916 (C=C), 823 (Aril *p*-sustituido); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.92 (3H, t, *J* = 7.22 Hz, 7-H), 1.33 (2H, ct, *J* = 7.68, 6.66 Hz, 6-H), 1.42 (2H, h, *J* = 7.58 Hz, 5-H), 1.75 (3H, s, 1⁻H), 2.02 – 2.21 (3H, m, 3-H), 2.39 (3H, s, 2⁻H), 4.93 (1H, tt, *J* = 7.58, 6.93 Hz, 4-H), 5.02 – 5.11 (2H, m, 1-H), 5.84 (2H, m, *J* = 16.46, 9.98, 7.07, 6.46, 2-H), 7.02 (2H, d, *J* = 8.33, H-orto), 7.20 (2H, d, *J* = 8.33, H-meta). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14.07 (C7), 19.90 (C6),

21.09 (C2'), 23.55 (C1'), 34.86 (C5), 37.70 (C3), 53.69 (C4), 116.77 (C1), 129.67 (C-orto), 129.90 (C-meta), 136.07 (C2), 136.66 (C-para), 138.12 (C-*ipso*), 171.13 (C=O). CG-EM (EI) ($t_R = 13.74$), m/z : 245 (3, M^+), 204 (30, $M^+ - 41$), 162 (100, $M^+ - 84$).

4.4. Síntesis de *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas mediante acetilación con anhídrido acético de 2-propiltetrahidrolepidinas

Figura 5. *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas obtenidas mediante acetilación en anhídrido acético de 2-propiltetrahidrolepidinas.



Comp.	R
10	Br
11	Me

Metodología general

En un balón de 50 mL, limpio y seco, se añadió una disolución de la 2-propiltetrahidrolepidina (1.4 mmol) en anhídrido acético (10 mL). Tras ajustar un refrigerante al balón y mantener regulada la presión del sistema con un burbujeador, el reactor se calentó a 140 °C por 3 horas, manteniendo una agitación constante. Una vez se corroboró el consumo total del precursor

mediante cromatografía de capa delgada, se realizó la neutralización en frío de la mezcla de reacción utilizando una solución saturada de NaHCO₃, hasta alcanzar pH neutro, y posteriormente adicionando en frío una solución de NaOH hasta alcanzar pH = 12 según el indicador de papel universal. Se procedió con la extracción de la mezcla de reacción mediante acetato de etilo (3 porciones de 30 mL). La fase orgánica fue secada sobre MgSO₄ anhidrido, filtrada y concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como disolventes eluentes hexanos-acetato de etilo (5:1) para obtener finalmente puras la *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidina de interés.

4.4.1. *N*-acetil-6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina (10)

A partir de 0.57 g (2.12 mmol) de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **2**, en 5 mL de anhídrido acético a 140 °C, se obtuvieron 0.65 g (2.09 mmol) de la *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidina **10**; líquido rojo oscuro; Rto, 99 %; IR (KBr) (cm⁻¹): 1650 cm⁻¹ (C=O), 817 y 879 (Aril trisustituido asimétrico).

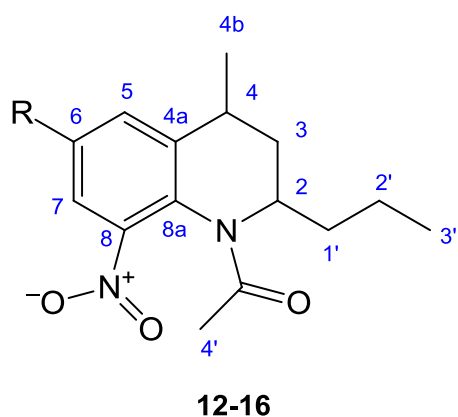
4.4.2. *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina (11)

A partir de 0.3 g (1.47 mmol) de la 6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **7**, en 3 mL de anhídrido acético a 140 °C, se obtuvieron 0.35 g (1.46 mmol) de la *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **11**; líquido naranja oscuro; Rto, 99 %; IR (KBr) : 1653 cm⁻¹ (C=O), 821, y 881 cm⁻¹ (Aril trisustituido asimétrico). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), diastereoisómero puro, δ (ppm): 0.86 (3H, t, *J* = 7.23 Hz, 3^l-H), 0.90-0.99 (m, 3-H), 1.13-1.24 (m, 3-H), 2.27-2.41 (m, 3-H) (Integran para 2H), 1.24-1.37 (2H, m, 2^l-H), 1.31 (3H, d, *J* = 6.77 Hz, 4b-H), 1.39-1.52 (1H, m, 1^l-H), 2.05 (3H, s, 4^l-H), 2.38 (3H, s, 6a-H), 2.43-2.58 (1H, m, 4-H), 4.75-5.00 (1H, m, 2-H), 6.91-7.10 (3H, m, 5-H, 7-H, 8-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), diastereoisómero puro, δ (ppm): 14.08 (C3^l), 16.62 (C4b), 18.86 (C2^l), 21.37

(C4'), 22.78 (C6a), 29.91 (C4), 38.39 (C1'), 40.54 (C3), 51.57 (C2), 124.10 (C8), 125.64 (C7), 126.69 (C5), 130.49 (C4a), 135.82 (C8a), 140.64 (C6), 169.79 (C=O). CG-EM (EI) ($t_R = 14.69, 15.26$), m/z : 245 (10, M^+), 202 (8, $M^+ - 43$), 160 (100, $M^+ - 85$).

4.5. Síntesis de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas a partir de 4-*N*-arilamino-1-heptenos, mediante la síntesis extendida de tres reacciones en “one-pot”

Figura 6. *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas obtenidas a partir de 4-*N*-arilamino-1-heptenos mediante la implementación de tres reacciones, ciclación tipo Friedel-Crafts, acetilación, y nitración en una metodología “one-pot”.



Comp.	R
12	Br
13	Me
14	H
15	Cl
16	MeO

Metodología general

En un balón de dos bocas, fondo redondo, de 50 mL, limpio y seco, se añadió el ácido polifosfórico (1.2 g), y el reactor se enfrió en un baño de hielo. El 4-*N*-arilamino-1-hepteno (1.3 mmol) fue adicionado lentamente sobre el ácido,

disuelto en una mínima cantidad de cloroformo. Posteriormente se adaptó un condensador en una boca del balón y una llave de paso en la otra boca, para la entrada de gas inerte al sistema; un burbujeador se adaptó al condensador para regular la presión en el reactor. Manteniendo una agitación constante, el reactor se calentó a 90 °C por 8 horas manteniendo una atmósfera inerte. Una vez se verificó el consumo total del precursor y la aparición de la mancha correspondiente al producto ciclado, a través de cromatografía en capa delgada (TLC) y cromatografía de gases (GC), se permitió el sistema llegar a temperatura ambiente, tras esto se adicionó anhídrido acético (3 mL), y se calentó el sistema a 140 °C por 3 horas manteniendo una atmósfera inerte; se comprobó mediante TLC y GC el consumo total del producto ciclado y la presencia de una nueva señal correspondiente al producto acetilado. El sistema se enfrió en un baño de hielo y gota a gota, HNO₃ 70% (0.15 mL, 2.6 mmol) se adicionó en frío, se mantuvo el sistema a temperatura ambiente y con agitación constante por 18 h, tras la verificación mediante TLC y GC del consumo total del precursor acetilado y la presencia de la nueva señal del producto final nitrado, se preparó una solución saturada de NaHCO₃ que fue adicionada en frío sobre la masa de reacción, hasta alcanzar pH neutro; una solución saturada de NaOH fue entonces adicionada en frío hasta alcanzar pH = 12 según papel indicador universal. Se procedió con la extracción de la mezcla de reacción mediante acetato de etilo (3 porciones de 30 mL). La fase orgánica fue secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada y concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como disolventes eluentes hexanos-acetato de etilo (3:2) para obtener finalmente pura la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina de interés.

4.5.1. *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina (12)

A partir de 0.35 g (1.3 mmol) del 4-*N*-(4-bromofenil)amino-1-hepteno **2**, en 1.3 g de ácido polifosfórico a 90 °C por 8 horas; empleando 3 mL de anhídrido

acético a 140 °C por 3 horas, y 0.15 mL (2.6 mmol) de HNO₃ 70% a temperatura ambiente por 18 horas, se obtuvieron 0.31 g (0.9 mmol) de la *N*-acetil-6-bromo-2-propil-8-nitrotetrahidrolepidina **12**; cristales amarillos; Rto: 70 %; IR (KBr) (cm⁻¹): 1666 (C=O), 1542 y 1357 (NO₂), 740, 817 y 879 (Aril tetrasustituido asimétrico); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.88 (t, *J* = 7.26, 3^l-H-*trans*) y 0.94 (t, *J* = 7.17, 3^l-H-*cis*) (Integran para 3H), 0.96-1.03 (m, 3-H-*trans*), 1.09-1.27 (m, 3-H-*cis*), 2.36-2.52 (m, 3-H-*cis* y 3-H-*trans*) (Integran para 2H), 1.36 (3H, d, *J* = 6.78, 4b-H-*cis* y 4b-H-*trans*), 1.09-1.27 (m, 1^l-H-*trans*), 1.54-1.67 (m, 1^l-H-*trans*), 1.32-1.49 (3H, m, 2^l-H-*cis*, 1^l-H-*cis*, 2^l-H-*trans*, y 1^l-H-*trans*), 1.76-1.83 (m, 1^l-H-*cis*), 1.81 (s, 4^l-H-*trans*) y 2.27 (s, 4^l-H-*cis*) (Integran para 3H), 2.36-2.53 (1H, m, 3-H-*cis* y 3-H-*trans*), 2.53-2.65 (1H, m, 4-H-*cis* y 4-H-*trans*), 4.16-4.25 (m, 2-H-*cis*) y 4.90 (p, *J* = 7.83, 2-H-*trans*) (Integran para 1H), 7.53 (s, 5-H-*cis*) y 7.61 (s, 5-H-*trans*) (Integran para 1H), 7.91 (s, 7-H-*cis*) y 8.09 (s, 7-H-*trans*) (Integran para 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 13.91 (C3^l-*cis*), 14.03 (C3^l-*trans*), 16.45 (C4b-*trans*), 16.78 (C4b-*cis*), 19.03 (C2^l-*cis*), 19.12 (C2^l-*trans*), 21.22 (C4^l-*cis*), 21.77 (C4^l-*trans*), 30.17 (C4-*cis*), 30.90 (C4-*trans*), 38.45 (C1^l-*trans*), 39.38 (C1^l-*cis*), 40.24 (C3-*trans*), 40.49 (C3-*cis*), 52.94 (C2-*trans*), 55.74 (C2-*cis*), 118.54 (C6-*cis*), 119.67 (C6-*trans*), 125.14 (C7-*cis*), 126.06 (C7-*trans*), 128.94 (C8a-*cis*), 130.80 (C5-*cis*), 131.7513 (C5-*trans*), 131.78 (C8a-*trans*), 144.93 (C4a-*cis*), 145.58 (C4a-*trans*), 146.45 (C8-*trans*), 147.12 (C8-*cis*), 169.19 (C=O, *cis*), 169.43 (C=O, *trans*). CG-EM (EI) (t_R = 16.03, 16.49 min), m/z: 354 (3, M⁺), 311 (10, M⁺ - 43), 308 (10, M⁺ - 46), 267 (100, M⁺ - 86).

4.5.2. *N*-acetil-6-metil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina (13)

A partir de 0.32 g (1.5 mmol) del 4-*N*-(4-toluil)-amino-1-hepteno **2**, en 3.0 g de ácido polifosfórico a 90 °C por 8 horas; empleando 4 mL de anhídrido acético a 140 °C por 3 horas y 0.18 mL (3.1 mmol) de HNO₃ 70% a temperatura ambiente por 18 horas, se obtuvieron 0.30 g (1.05 mmol) de la *N*-acetil-6-metil-

2-propil-8-nitrotetrahidrolepidina **13**; líquido viscoso rojo oscuro; Rto: 67 %; IR (KBr) (cm^{-1}): 1666 (C=O), 1573 y 1366 (NO_2), 758 (Aril tetrasustituido simétrico); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.86 (t, $J = 7.35$, 3^l-H-*trans*) y 0.92 (t, $J = 6.91$, 3^l-H-*cis*) (Integra para 3H), 1.08-1.19 (m, 3-H-*cis* y 3-H-*trans*), y 2.30-2.50 (m, 3-H-*cis* y 3-H-*trans*) (Integran para 2H), 1.34 (3H, d, $J = 6.79$, 4b-H-*cis* y 4b-H-*trans*), 1.28-1.48 (3H, m, 2^l-H-*cis*, 1^l-H-*cis*, 2^l-H-*trans* y 1^l-H-*trans*), 1.50-1.61 (1H, m, 1^l-H-*cis* y 1^l-H-*trans*), 1.79 (s, 4^l-H-*trans*) y 2.25 (s, 4^l-H-*cis*) (Integran para 3H), 2.38 (s, 6a-H-*trans*) y 2.44 (s, 6a-H-*cis*) (Integran para 3H), 2.50-2.59 (1H, m, 4-H-*cis* y 4-H-*trans*), 4.13-4.23 (m, 2-H-*cis*) y 4.90 (p, $J = 7.64$, 2-H-*trans*) (Integran para 1H), 7.22 (s, 5-H-*cis*) y 7.30 (s, 5-H-*trans*) (Integran para 1H), 7.57 (s, 7-H-*cis*) y 7.73 (s, 7-H-*trans*) (Integran para 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 13.86 (C3^l-*cis*), 13.98 (C3^l-*trans*), 18.99 (C2^l-*cis*), 19.08 (C2^l-*trans*), 21.13 (C4^l-*cis*), 21.71 (C4^l-*trans*), 29.87 (C4-*trans*), 30.56 (C4-*cis*), 38.36 (C1^l-*cis*) 39.26 (C1^l-*trans*), 40.40 (C3-*cis*), 40.62 (C3-*trans*), 52.57 (C2-*cis*), 55.58 (C2-*trans*), 122.38 (C7-*trans*), 123.19 (C7-*cis*), 127.06 (C6-*trans*), 128.27 (C5-*trans*), 129.26 (C5-*cis*), 129.84 (C6-*cis*), 135.92 (C8a-*trans*), 137.09 (C8a-*cis*), 142.58 (C4a-*cis*), 143.61 (C4a-*trans*), 144.78 (C8-*cis*), 145.04 (C8-*trans*), 169.20 (C=O, *trans*), 169.90 (C=O, *cis*).

4.5.3. N-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina (14)

A partir de 0.25 g (1.3 mmol) del 4-*N*-(4-aril)amino-1-hepteno **1**, en 1.2 g de ácido polifosfórico a 90 °C por 8 horas; empleando 3 mL de anhídrido acético a 140 °C por 3 horas y 0.15 mL (2.6 mmol) de HNO_3 70% a temperatura ambiente por 18 horas, se obtuvieron 0.22 g (0.8 mmol) de la *N*-acetil-2-propil-8-nitrotetrahidrolepidina **14**; cristales marron claro; Rto, 62 %; IR (KBr) (cm^{-1}): 1669 (C=O), 1539 y 1361 (NO_2), 753 (Aril vecinal trisustituido); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.86 (3H, t, $J = 7.14$, 3^l-H-*cis* y 3^l-H-*trans*), 0.98-1.11 (2H, m, 3-H-*cis* y 3-H-*trans*), 1.15-1.34 (m, 2^l-H-*cis*, 1^l-H-*cis*, 2^l-H-*trans*, y 1^l-H-*trans*) (Integran para 3H), 1.41 (3H, d, $J = 6.87$, 4b-H-*cis* y 4b-H-*trans*), 1.45-1.58 (1H, m, 1^l-H-*cis* y 1^l-H-*cis*), 2.12 (3H, s, 4^l-H-*cis* y 4^l-H-*trans*), 2.41 (2H, hp,

$J = 4.27$, 3-H-*cis* y 3-H-*trans*), 2.51-2.64 (1H, m, 4-H-*cis* y 4-H-*trans*), 4.73 (1H, s, 2-H-*cis* y 2-H-*trans*), 7.25 (1H, d, $J = 7.78$, 6-H-*cis* y 6-H-*trans*), 8.06-8.15 (2H, m, 5-H-*cis*, 7-H-*cis*, 5-H-*trans* y 7-H-*trans*). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 13.98 (C3ⁱ), 16.66 (C4^b), 18.72 (C2ⁱ), 23.04 (C4ⁱ), 30.21 (C4), 38.57 (C1ⁱ), 39.89 (C3), 52.94 (C2), 119.35 (C5), 122.07 (C7), 126.23 (C6), 141.96 (C8a), 144.35 (C4a), 145.42 (C8), 169.34 (C=O).

4.5.4. *N*-acetil-6-cloro-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina (15)

A partir de 0.28 g (1.2 mmol) del 4-*N*-(4-clorofenil)amino-1-hepteno **3**, en 3.0 g de ácido polifosfórico a 90 °C por 8 horas; empleando 4 mL de anhídrido acético a 140 °C por 3 horas y 0.15 mL (2.5 mmol) de HNO_3 70% a temperatura ambiente por 18 horas, se obtuvieron 0.23 g (0.7 mmol) de la *N*-acetil-6-cloro-2-propil-8-nitrotetrahidrolepidina **15**; líquido viscoso rojo oscuro; Rto: 59 %; IR (KBr) : 1668 (C=O), 1538 y 1362 (NO_2), 753, 847, y 873 cm^{-1} (Aroil tetrasustituido asimétrico); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.87 (t, $J = 7.55$, 3ⁱ-H-*trans*) y 0.94 (t, $J = 6.77$, 3ⁱ-H-*cis*) (Integran para 3H), 1.07-1.21 (m, 3-H-*cis* y 3-H-*trans*) y 2.36-2.52 (m, 3-H-*cis* y 3-H-*trans*) (Integran para 2H), 1.36 (3H, d, $J = 6.77$, 4^b-H-*cis* y 4^b-H-*trans*), 1.30-1.50 (3H, m, 2ⁱ-H-*cis*, 1ⁱ-H-*cis*, 2ⁱ-H-*trans* y 1ⁱ-H-*trans*), 1.50-1.66 (1H, m, 1ⁱ-H-*cis* y 1ⁱ-H-*trans*), 2.03 (s, 4ⁱ-H-*trans*) y 2.27 (s, 4ⁱ-H-*cis*) (Integran para 3H), 2.52-2.64 (1H, m, 4-H-*cis* y 4-H-*trans*), 4.15-4.26 (m, 2-H-*cis*) y 4.90 (p, $J = 7.94$, 2-H-*trans*) (Integran para 2H), 7.39 (s, 5-H-*cis*) y 7.47 (s, 5-H-*trans*) (Integran para 1H), 7.76 (s, 7-H-*cis*) y 7.94 (s, 7-H-*trans*) (Integran para 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 13.93 (C3ⁱ-*cis*), 14.05 (C3ⁱ-*trans*), 16.45 (C4^b-*trans*), 16.78 (C4^b-*cis*), 19.06 (C2ⁱ-*cis*), 19.15 (C2ⁱ-*trans*), 21.24 (C4ⁱ-*cis*), 21.79 (C4ⁱ-*trans*), 30.24 (C4-*cis*), 30.98 (C4-*trans*), 38.46 (C1ⁱ-*trans*) 39.38 (C1ⁱ-*cis*), 40.21 (C3-*trans*), 40.45 (C3-*cis*), 52.98 (C2-*trans*), 55.81 (C2-*cis*), 122.35 (C7-*cis*), 123.21 (C7-*trans*), 127.29 (C8a-*trans*), 127.94 (C5-*cis*), 128.39 (C8a-*cis*), 128.91 (C5-*trans*), 131.28 (C6-*cis*), 132.39 (C6-*trans*), 144.73 (C4a-*cis*), 145.67 (C4a-*trans*), 146.34 (C8-*trans*), 146.97 (C8-*cis*), 169.39 (C=O, *cis*), 169.64 (C=O, *trans*).

4.5.5. *N*-acetil-6-metoxi-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina (16)

A partir de 0.8 g (3.6 mmol) del 4-*N*-(4-metoxifenil)amino-1-hepteno **5**, en 5.0 g de ácido polifosfórico a 90 °C por 8 horas; empleando 5 mL de anhídrido acético a 140 °C por 3 horas y 0.43 mL (7.2 mmol) de HNO₃ 70% a temperatura ambiente por 18 horas, se obtuvieron 0.53 g (1.7 mmol) de la *N*-acetil-6-metoxi-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **16**; líquido viscoso rojo oscuro; Rto: 47 %; IR (KBr) (cm⁻¹): 1667 (C=O), 1538 y 1367 (NO₂), 1193 (C-O), 773 y 848 (aril tetrasustituido); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.88 (t, *J* = 7.26, 3'-H-*trans*) y 0.94 (t, *J* = 7.26, 3'-H-*cis*) (Integran para 3H), 1.08-1.22 (m, 3-H-*cis* y 3-H-*trans*), 2.36-2.51 (m, 3-H-*cis* y 3-H-*trans*) (Integran para 2H), 1.34 (3H, d, *J* = 6.73, 4b-H-*cis* y 4b-H-*trans*), 1.29-1.51 (3H, m, 2'-H-*cis*, 1'-H-*cis*, 2'-H-*trans* y 1'-H-*trans*), 1.55-1.68 (1H, m, 1'-H-*cis* y 1'-H-*trans*), 1.82 (s, 4'-H-*trans*) y 2.27 (s, 4'-H-*cis*) (Integran para 3H), 2.31 (s, MeO-H-*cis*), 2.35 (s, MeO-H-*trans*) (Integran para 3H), 2.51-2.64 (1H, m, 4-H-*cis* y 4-H-*trans*), 4.15-4.27 (m, 2-H-*cis* y 4.91 (p, *J* = 8.01, 2-H-*trans*) (Integran para 1H), 7.18 (s, 5-H-*cis*) y 7.27 (s, 5-H-*trans*) (Integran para 1H), 7.55 (s, 7-H-*cis*) y 7.74 (s, 7-H-*trans*) (Integran para 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 13.93 (C3'-*cis*), 14.07 (C3'-*trans*), 16.46 (C4b-*cis*), 16.76 (C4b-*trans*), 19.09 (C2'-*trans*), 19.18 (C2'-*cis*), 21.06 (C4'-*cis*), 21.27 (C4'-*trans*), 30.26 (C4-*cis*), 30.98 (C4-*trans*), 38.43 (C1'-*cis*) 39.35 (C1'-*trans*), 40.17 (C3-*trans*), 40.42 (C3-*cis*), 52.95 (C2-*trans*), 55.85 (C2-*cis*), 115.88 (C7-*cis*), 1116.66 (C7-*trans*), 121.40 (C5-*cis*), 122.50 (C5-*trans*), 127.28 (C8a-*cis*), 130.10 (C8a-*trans*), 144.37 (C4a-*cis*), 145.21 (C4a-*trans*), 146.14 (C8-*cis*), 147.50 (C6-*cis*), 148.16 (C6-*trans*), 169.40 (C=O, *cis*), 169.90 (C=O, *trans*).

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La importancia del trabajo desarrollado en este proyecto radica en la implementación de metodologías eficientes para la síntesis de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas, manejando como criterios principales de eficiencia la selectividad y la sencillez en la ruta sintética aplicada y el uso métodos de trabajo acordes con los principios de la química verde. De este modo surgen los 4-*N*-arilamino-1-heptenos como síntones fácilmente adsequibles por medio de rutas conocidas, a partir de los cuales es posible la obtención de los productos de interés en solo tres etapas de modificaciones sintéticas. Así, se efectuó en un inició la ciclación tipo Friedel-Crafts de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos obteniendo las 2-propiltetrahidrolepidinas en altos rendimientos, las cuales fueron posteriormente acetiladas, para de este modo poder incluir en la etapa final de nitración, regioselectivamente, el electrófilo en la posición 8 de las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas obtenidas. Así, se asentaron las bases de una ruta sintética eficiente en términos de la sencillez en las reacciones implementadas y la selectividad presentada al obtener, tras tres etapas de síntesis, un solo producto de nitración en alto rendimiento.

Actualmente es necesario, y prácticamente un deber moral, anudar los procesos sintéticos desarrollados, ya sea en escala de laboratorio o en escala industrial, a metodologías de trabajo que busquen disminuir en el mayor grado posible el impacto que puedan estos producir sobre el medio ambiente. La química verde enmarca dichas metodologías, que de un modo general reducen la excesiva producción de desechos, el uso continuo de reactivos peligrosos y solventes orgánicos, junto con la energía requerida para dichos procesos. Es por esto que surge la idea de realizar las tres etapas sintéticas en un solo reactor, sin el aislamiento de cada producto intermediario, acogiendo de este modo un método común de trabajo en la química verde, síntesis en “*one-pot*”, conocida más comúnmente por la comunidad científica como *Telescoped Synthesis* en inglés, “síntesis longitudinal” o “síntesis extendida”, en el que se

realiza cada modificación sintética de un modo seguido sin la purificación y caracterización convencional de cada producto obtenido en el paso anterior.

En el marco teórico del presente trabajo se resaltan las razones por las cuales es posible realizar una síntesis extendida de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas a partir de 4-*N*-arilamino-1-heptenos, manejando las reacciones de ciclación tipo Friedel-Crafts, acetilación mediante el uso de anhídrido acético y nitración con ácido nítrico 70%. Dicha síntesis longitudinal en “*one-pot*” fue efectivamente implementada en el laboratorio, conduciendo a resultados satisfactorios en términos de alto rendimiento y regioselectividad al obtener un solo producto de interés, junto con la implementación efectiva de metodologías amigables con el medio ambiente.

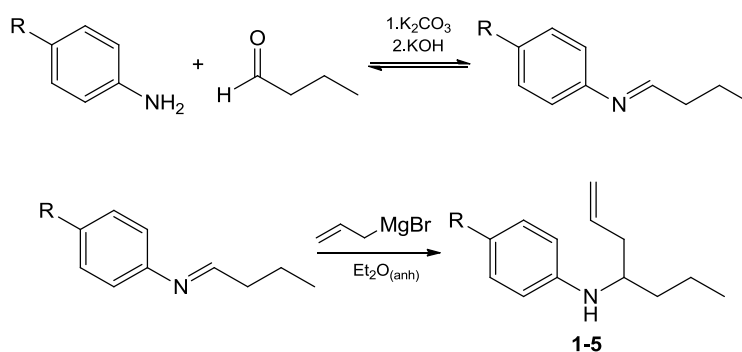
5.1. Obtención de 4-*N*-arilamino-1-heptenos a través de la alilación de butilidenanilinas en una reacción tipo reactivo de Grignard

La obtención de 4-*N*-arilamino-1-heptenos a través de la alilación de butilidenanilinas ha sido reportada anteriormente por nuestro grupo de investigación³⁹ demostrándose la versatilidad sintética de esta metodología al obtenerse una amplia diversidad estructural en las moléculas sintetizadas; así, mediante el empleo de derivados de anilina junto con butiraldehído se obtuvieron las respectivas butilidenanilinas en solución, y de un modo inmediato se prosiguió con la alilación de las iminas mediante el uso del reactivo de Grignard, bromuro de alimagnesio, obteniendo así los 4-*N*-arilamino-1-heptenos **1-5**.

La condensación de distintos nucleófilos junto con moléculas que estructuralmente presentan grupos funcionales con centros de electrodeficiencia, es un principio en cual se basan muchas rutas de síntesis; en tal categoría está ubicada la condensación de derivados de la anilina sobre aldehídos para la obtención de iminas, las cuales estructuralmente continúan

presentando la electrodeficiencia suficiente para ser susceptibles a la acción de distintas moléculas con carácter nucleofílico.

Esquema 11. Obtención de 4-*N*-arilamino-1-heptenos mediante la condensación de derivados de la anilina y butiraldehído y una posterior alilación mediante una reacción de Grignard.



La reacción de Grignard es considerada una herramienta sintética de gran utilidad debido al amplio alcance que posee para la obtención de compuestos organometálicos, que manejan un marcado carácter carbaniónico y así pueden ser estos implementados efectivamente como nucleófilos en la condensación con distintas moléculas con grupos funcionales electrodeficientes, en su mayoría compuestos carbonílicos. Las iminas surgen así como moléculas con un átomo de carbono con electrodeficiencia similar a la de un carbono carbonílico, pero que al poseer un nitrógeno como heteroátomo abren las vías de obtención de diversos sistemas heterocíclicos nitrogenados mediante la adición de reactivos de Grignard.

5.1.1. Síntesis de butilidenanilinas a través de la condensación de derivados de la anilina y butiraldehído.

Un estudio modesto enfocado a determinar la viabilidad de una hipótesis sintética implica trabajar con precursores tales que presenten estructuras moleculares que se diferencien ligeramente en sustituyentes específicos del esqueleto carbonado. De este modo se dispuso de anilina, toluidina, *p*-anisidina, *p*-bromoanilina y *p*-cloroanilina como los precursores requeridos para la síntesis de butilidenanilinas y sobre los cuales se basaría la diversidad estructural de los productos finales.

La síntesis de las butilidenanilinas implicaba inicialmente la disolución de las anilinas en un solvente adecuado; se sabe que el éter etílico seco es usado ampliamente como medio de reacción. Sin embargo, debido a la liberación de agua al formarse las butilidenanilinas, su empleo se ve remplazado por el uso de solventes no miscibles con el agua y afines a las muestras de interés, para lo cual se empleó una mezcla de hexanos secados sobre sodio. El reactor con la respectiva anilina en solución fue enfriado y sobre este se añadió lentamente butiraldehído recién destilado. El enfriamiento del reactor es de vital importancia puesto que las butilidenanilinas y el butiraldehído empleado en su síntesis presentan una alta reactividad, debido a la alta electrodeficiencia del carbono sp^2 adyacente al heteroátomo, lo que induce la formación de especies carbaniónicas y posteriores condensaciones, ya sea entre el mismo aldehído o la misma imina; disminuir la temperatura causa una caída en la energía interna del sistema reduciendo la probabilidad de reacciones secundarias. Por otra parte, la destilación previa del butiraldehído es una prevención totalmente necesaria, no solo para eliminar los posibles productos de autocondensación sino además el ácido butírico generado por la oxidación del butiraldehído; el destilado obtenido a presión reducida se adicionó entonces inmediatamente en el reactor, momento en el cual si existía la presencia de ácido butírico esto se evidenciaría en la precipitación de sales entre la amina protonada y el ion

carboxibutirato. Debido a la reversibilidad inherente de la reacción de condensación para la formación de iminas, las especies involucradas en la reacción se encuentran en un equilibrio que puede ser alterado para favorecer la formación de los productos, mediante la disminución de la concentración de agua en el solvente orgánico usado en la reacción a través de la adición de sales que induzcan la solvatación de sus iones mediante el agua liberada por la formación de las butilidenanilinas y de este modo el equilibrio está dirigido hacia la generación de más productos. Para dicho fin se realizó la adición de K_2CO_3 el cual como era de esperarse fue formando grumos a medida que transcurría el tiempo de reacción, debido claro está, a la remoción del agua formada en el medio. Una vez transcurrieron 15 minutos después de la adición del butiraldehído, el reactor se volvió a enfriar y se adicionó KOH como un agente secante más fuerte; tras otros 15 minutos de agitación se filtró la mezcla de reacción y se dispuso para su uso inmediato en la reacción de Grignard.

5.1.2. Obtención de 4-N-arilaminoheptenos mediante el acople carbono-carbono de butilidenanilinas y bromuro de alilmagnesio en una reacción de Grignard

Es de común saber entre los químicos orgánicos no solamente la versatilidad sintética de los compuestos organometálicos conocidos como reactivos de Grignard, sino también las muchas consideraciones y precauciones que deben ser tenidas en cuenta para realizar dichas síntesis de un modo efectivo. Esto es debido a que los halogenuros de alquil (aril) magnesio pueden ser considerados como las respectivas sales de ácidos supremamente débiles, fácilmente desplazables de su sal por la acción de ácidos más fuertes. El agua es suficientemente ácida para desplazar al 1-propeno del bromuro de alilmagnesio generando así los hidróxidos respectivos; una situación similar se espera que ocurra al adicionar agua sobre una solución de reactivo de Grignard, o sea una violenta formación de una sal más estable que el

compuesto organometálico en cuestión. Las prevenciones referentes a la síntesis y posible almacenamiento de los reactivos de Grignard se enfocan en eliminar la presencia de agua del medio de reacción, ya sea mediante el secado previo de materiales y reactivos, o a través del aislamiento del reactor para prevenir la entrada de humedad en la mezcla de reacción. No solo es de vital importancia preservar el reactor en condiciones anhidras para mantener la solución de un reactivo de Grignard estable, sino activar las especies reactantes previo a su uso, de modo tal que la reacción ocurra rápidamente y el calor liberado debido al carácter exotérmico involucrado del proceso de formación de las especies organometálicas contribuya a la formación de un mayor número de moléculas de interés.

Las butilidenanilinas preparadas previamente mediante el acople entre derivados de la anilina y butiraldehído, como se ha mencionado, manejan una alta reactividad e inclusive minutos después de su preparación se puede evidenciar la formación de especies moleculares en solución atribuidas a la autocondensación de las mismas, por lo que se vuelve necesario haber realizado con anterioridad la síntesis del bromuro de alilmagnesio y mantener el reactor con el mencionado reactivo de Grignard listo para la adición de las butilidenanilinas en solución.

La reacción de Grignard debe ser realizada en un solvente anhidrido, que posea un carácter básico y pueda estabilizar mediante pares de electrones libres el centro metálico de los compuestos organometálicos sintetizados. Por lo tanto los solventes con funcionalidad tipo éter son una elección acertada. En el trabajo realizado en el laboratorio se dispuso de éter etílico para dicho uso. Gran parte del éxito de una reacción de Grignard implica manejar un solvente totalmente anhidrido; esto se consigue mediante un secado químico, a través del tratamiento del éter etílico con sodio metálico. Puesto que la adición del metal sobre el solvente y su posterior calentamiento a reflujo en un reactor adecuado conducen a la reacción vigorosa entre el sodio y el agua y/o el etanol presentes como impurezas en el solvente, se precipitan o mantienen en suspensión los hidróxidos y/o etóxidos de sodio formados. La adición de

benzofenona permite corroborar la ausencia de agua en el éter etílico, puesto que en su ausencia la benzofenona forma complejos fuertemente coloreados con el sodio, los cuales se destruyen fácilmente en presencia de cantidades mínimas de agua; así, un fuerte color azul al añadir benzofenona sobre el reactor con éter etílico sobre sodio es una prueba de su alto carácter anhídrido.

Una forma sencilla y efectiva de activar las especies reactantes en la reacción de Grignard involucra la adición de un cristal pequeño de yodo sobre el magnesio metálico; en el reactor seco, cerrado en atmósfera inerte. El cristal al ser sublimado induce la formación de yoduro de magnesio sobre la superficie del magnesio metálico, dicha especie es altamente deshidratante por lo que contribuye a eliminar la presencia de agua en el reactor, y como la formación del yoduro libera el magnesio de la superficie, se aumenta así el área superficial donde puede ocurrir la formación del reactivo de Grignard.

En una reacción de Grignard el halogenuro de alquilo se debe adicionar lentamente en el magnesio metálico activado sobre éter etílico, pues el carácter exotérmico de la reacción puede fácilmente causar un aumento desmedido de la temperatura del sistema, lo que además de provocar la formación de productos secundarios compromete la seguridad en el laboratorio. Otro factor que es necesario tener en cuenta para una correcta preparación de un reactivo de Grignard es manejar un volumen suficiente de éter etílico como medio de reacción, para que en la mezcla de reacción el reactivo de Grignard formado se encuentre en una concentración menor de 1M, ya que a concentraciones superiores se presenta la formación de dímeros entre las moléculas del reactivo de Grignard, así los cálculos estequiométricos implican tomar al bromuro de alilo como el reactivo límite y en base a este calcular las posibles moles de reactivo de Grignard; que se formarán, así es sencillo determinar el volumen de éter etílico que se debe manejar en el reactor para obtener una concentración menor de 1M. Por conveniencia se trabajó manejando una concentración de 0.5 M.

El criterio principal para corroborar el inicio de la reacción es la formación incipiente de una coloración gris claro en el reactor, junto con el burbujeo constante que se presenta en la superficie del magnesio metálico al presentarse la reacción con el bromuro de alilo. De este modo, una vez se presentan estas condiciones, se realiza la lenta adición del halogenuro y se procede con un aumento de temperatura en el reactor hasta mantener un reflujo marcado y constante del éter etílico en el reactor, asegurando así el completo consumo del bromuro de alilo. Una vez completado dicho procedimiento con las mencionadas precauciones, es posible almacenar la solución etérea del reactivo de Grignard en una atmósfera inerte; sin embargo lo más conveniente es usarla de un modo inmediato pues es relativamente fácil que se presente una disminución del volumen de éter etílico en el reactor, debido a la alta presión de vapor que este presenta, conduciendo a un aumento de la concentración del reactivo de Grignard y facilitando, como se mencionó anteriormente, la formación de especies secundarias.

Las butilidenanilinas previamente preparadas deben ser añadidas lentamente sobre el reactor en atmósfera inerte, pues como se ha mencionado anteriormente el carácter exotérmico del acople carbono-carbono en una reacción de Grignard puede otorgar la energía necesaria para aumentar considerablemente la formación de especies secundarias. Las iminas generalmente manejan una reactividad similar al aldehído del cual fueron preparadas, así es muy fácil que se presente la autocondensación de las butilidenanilinas, incluso si no se da un aumento de temperatura en el medio de reacción, haciendo así una analogía con la autocondensación que presenta a condiciones normales el butiraldehído; esto se evidencia minutos después de la preparación de las butilidenanilinas, en que un análisis por cromatografía en capa delgada muestra en un inicio una sola señal atribuida a la butilidenanilina de interés y unos pocos minutos después se revela la presencia de una señal adicional adyacente a la inicial.

Según lo anterior, cuando se realiza la lenta adición de las butilidenanilinas sobre la solución de reactivo de Grignard ya hay presencia de productos

secundarios, los cuales se espera que tengan una similitud estructural con las butilidenanilinas y así reaccionarían fácilmente con el reactivo de Grignard en solución; por estas razones la alilación a través de un reactivo de Grignard de iminas altamente reactivas conducirá a la formación de productos secundarios con un fragmento alílico, que presentan una semejanza estructural con los productos de interés y esto complica considerablemente el proceso de purificación de los 4-*N*-arilaminoheptenos de interés, no solamente por manejar grados de polaridad similares en la separación por cromatografía en columna, sino además porque no se presenta un rendimiento alto en la obtención del producto de interés, de modo tal que las fracciones en las que se obtienen puros los 4-*N*-arilaminoheptenos a través de cromatografía en columna no necesariamente son las mayoritarias.

Tabla 1. 4-*N*-arilaminoheptenos **1-5** obtenidos a través de la condensación entre butiraldehído y derivados de la anilina, junto con una posterior alilación a través del uso del bromuro de alilmagnesio.

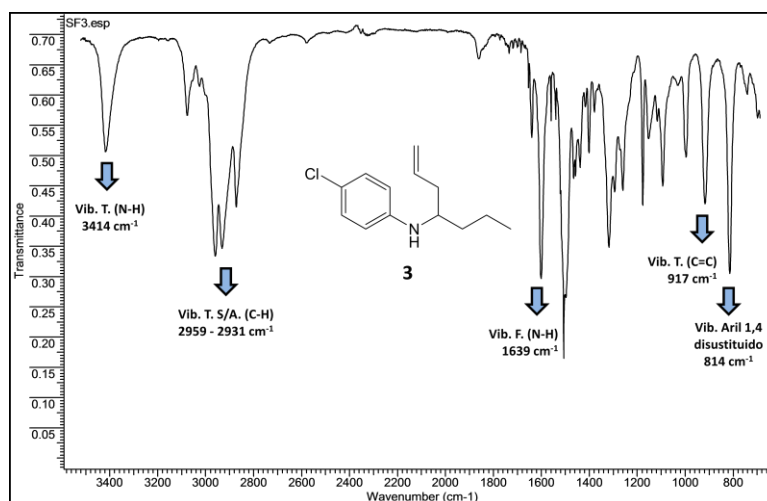
Compuesto	R	PM (g/mol)	Rendimiento (%)	Aspecto físico
1	H	189.30	26	Líquido amarillo
2	Br	268.19	22	Líquido amarillo
3	Cl	223.74	25	Líquido amarillo oscuro
4	Me	203.32	30	Líquido amarillo claro
5	MeO	219.32	32	Líquido amarillo claro

Debido a la presencia de productos secundarios obtenidos por las autocondensaciones que presentan el butiraldehído y las butilidenanilinas, los rendimientos obtenidos son bajos; esto se entiende esto como producto de la elevada reactividad del aldehído y la imina en cuestión. Un análisis entre la

estructura molecular y el rendimiento obtenido permite inferir que los sustituyentes electro atrayentes conllevan a bajos rendimientos como ocurre con la síntesis de **2** y **3**; se observa que en el caso del compuesto **1**, al carecer de sustituyentes en la posición *para* del anillo aromático, el rendimiento se incrementa ligeramente, y finalmente al poseer sustituyentes electrodonadores como en **4** y **5**, se presentan los mayores rendimientos de la serie.

La completa caracterización de los 4-*N*-arilaminoheptenos **1-5** obtenidos se realizó primero mediante un análisis preliminar de pureza mediante cromatografía en capa delgada (TLC), seguido de la toma de espectros de infrarrojo (IR) para corroborar la presencia de los grupos funcionales de interés y un posterior análisis de pureza mediante cromatografía de gases (GC); una vez la muestra obtenida cumplía a cabalidad con lo esperado de estas técnicas instrumentales se procedió con un análisis estructural más riguroso a través de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) y finalmente se empleó resonancia magnética nuclear (RMN) mono y bidimensional de protones y de carbonos para la corroboración estructural inequívoca de los 4-*N*-arilaminoheptenos obtenidos.

Figura 7. Espectro de infrarrojo del 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-1-hepteno **3**; bandas de absorción características de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos.



Se presenta como ejemplo el espectro de infrarrojo del compuesto **3** (Figura 7); todos los 4-*N*-arilaminoheptenos obtenidos presentan un perfil muy similar de IR en que se resaltan las bandas atribuidas a la tensión del grupo amino N-H presente como una sola banda aguda entre 3364-3414 cm^{-1} , presentándose además las bandas de vibración de flexión en el plano del enlace N-H, observadas en la región entre 1624 y 1680 cm^{-1} ; también se puede apreciar la vibración del alqueno del fragmento alílico entre 910 y 917 cm^{-1} ; dicha señal corresponde al fragmento alílico y por lo tanto la presencia de esta señal en distintos productos diferentes del de interés es una prueba de la presencia de otras especies producidas por las autocondensaciones del aldehído o de la imina, que son estructuralmente similares a las butilidenanilinas y por lo tanto son propensas a la alilación mediante el reactivo de Grignard mencionado; otra vibración principal en los 4-*N*-arilaminoheptenos **2-5** corresponde a la señal de los anillos aromáticos *para* sustituidos, presente entre 806-820 cm^{-1} . También se pudieron apreciar las bandas de absorción características de los enlaces -CH₂- y de los grupos CH₃ de la cadena alifática entre 2855-2989 cm^{-1} , causadas por las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica del enlace C-H.

Tabla 2. Características espectrales IR de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos **1-5**.

<i>Compuesto</i>	<i>Bandas de absorción (cm^{-1})</i>				
	Vib. T. N-H	Vib. F. N-H	Vib. T. C=C	Aril 1,4 disustituido	Me-O-aril
1	3409	1639	914	---	---
2	3412	1640	917	812	---
3	3414	1639	916	814	---
4	3406	1680	913	806	---
5	3364	1624	910	820	1241, 1041

En los casos en que fue posible, se corroboró la estructura molecular de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos a través de la técnica instrumental de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS).

Los perfiles cromatográficos obtenidos evidencian claramente la pureza de los productos obtenidos, confirmando la formación de los productos esperados al presentar en sus fragmentogramas correspondientes los respectivos picos para los iones moleculares, cuya relación m/z corresponde a la masa nominal de sus fórmulas condensadas. A continuación se muestra el perfil cromatográfico (Figura 8) y el fragmentograma (Figura 9) correspondiente al compuesto **4**, 4-*N*-(4-toluil)-amino-1-hepteno.

Todos los 4-*N*-arilaminoheptenos obtenidos presentaron un patrón de fragmentación muy similar, mostrando esencialmente las mismas rupturas; una pérdida de 41 unidades de masa que corresponde a la fragmentación del fragmento alílico para dar en todos los casos el ion pico base $[M^+ - 41]$ y otra fragmentación común que corresponde a la pérdida de 83 unidades de masa, producto de la fragmentación del grupo alilo junto con la eliminación de la cadena propílica adyacente al carbono α al grupo amino (C4), generando en todos los casos el ion $[M^+ - 83]$. En el caso del 4-*N*-(4-toluen)-amino-1-hepteno **4**, se obtiene en baja abundancia el ion molecular en $m/z = 203$, correspondiente a la masa nominal del compuesto de interés; como pico base se presenta una señal en $m/z = 162$, producto de la pérdida de 41 unidades de masa y otra señal en $m/z = 120$ producto de la fragmentación de 83 unidades de masa.

Figura 8. Corriente iónica total reconstruida (GC) del 4-*N*-(4-toluil)-amino-1-hepteno.

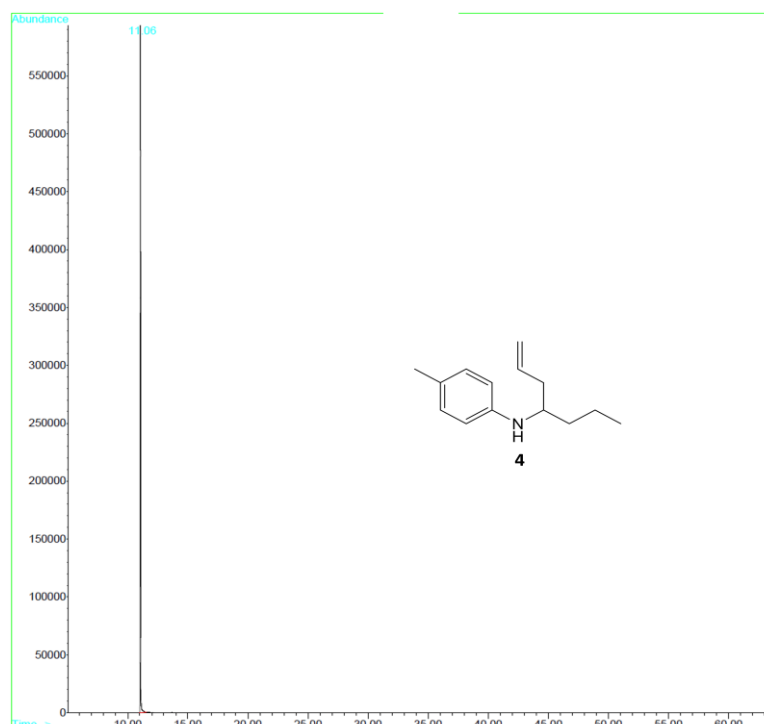
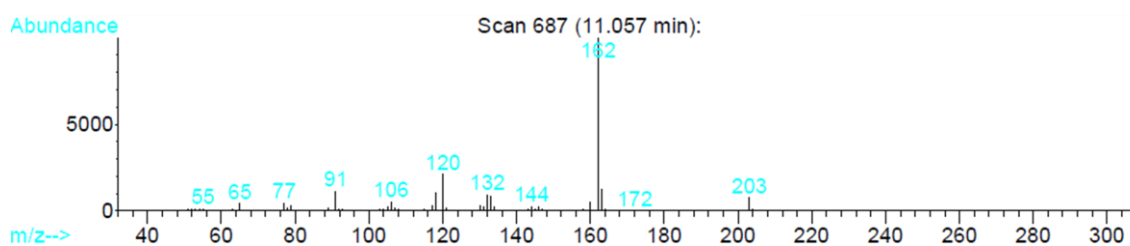


Figura 9. Fragmentograma del 4-*N*-(4-toluen)-amino-1-hepteno **4**; rupturas características de los 4-*N*-arilaminoheptenos obtenidos.



El análisis por GC-MS no pudo ser realizado sobre todos los 4-*N*-arilaminoheptenos obtenidos; sin embargo la elucidación estructural de los productos de interés se realizó mediante los respectivos análisis por

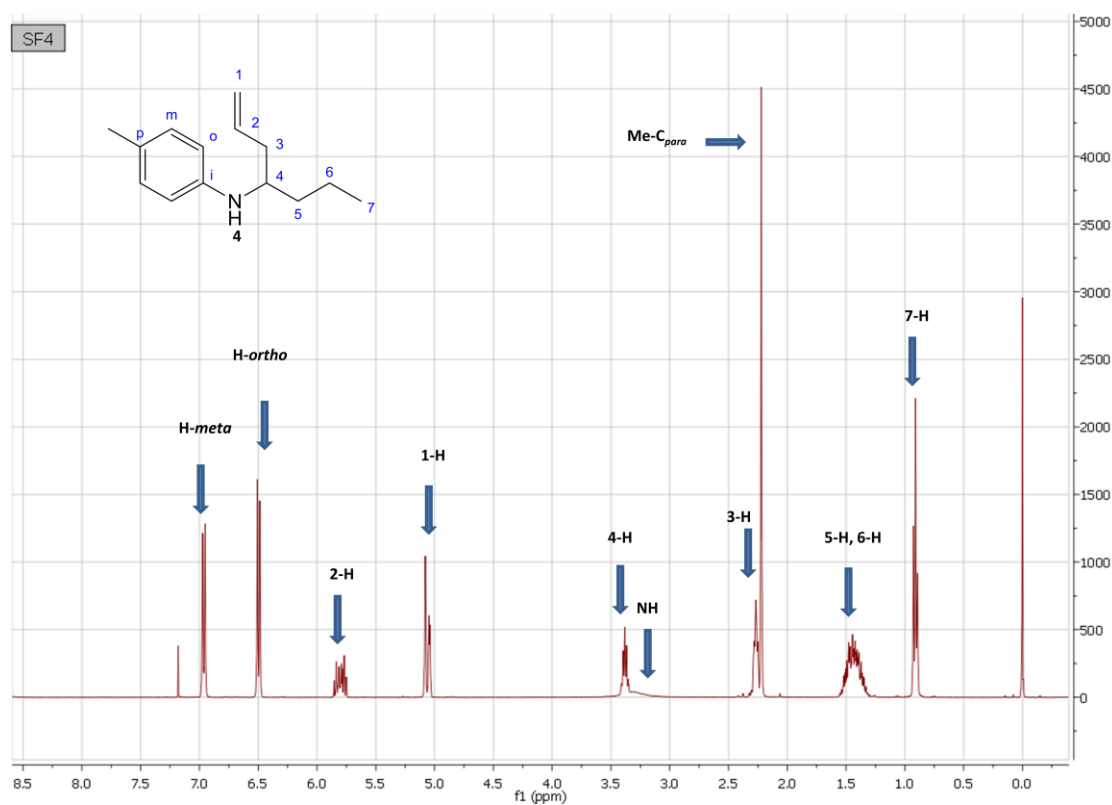
espectroscopía de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN, ^{13}C -APT-RMN) monodimensional y en algunos casos experimentos bidimensionales (HSQC, COSY) obteniendo total concordancia en todas las muestras trabajadas entre los espectros obtenidos y las señales esperadas según la estructura molecular propuesta, corroborando así el éxito sintético de la metodología empleada.

De un modo general el análisis de los espectros de ^1H -RMN de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos **1-5** se realizó agrupando las señales presentadas en tres grupos. El primero son las señales registradas a campos bajos entre 7.49 y 6.29 ppm, correspondientes a los protones ubicados en el anillo aromático, los cuales debido a la corriente diamagnética del sistema aromático se encuentran más expuestos al campo magnético aplicado; un segundo grupo de señales se asignaron en el rango de 3.08 a 5.83 ppm a los protones ubicados en la función alqueno del fragmento alílico junto con el protón de la función amina (N-H) y el protón del carbono metínico adyacente a esta; un último tercer grupo comprende los desplazamientos químicos entre 0.81 y 2.17 ppm, enmarca las señales reportadas por los protones de los grupos metílicos y metilénicos de las cadenas alifáticas del sistema.

A manera de ejemplo se presenta el espectro de resonancia magnética nuclear de protones (^1H -RMN) del 4-*N*-(4-toluen)-amino-1-hepteno **4** (Figura 10), donde se puede apreciar a campo alto las señales del protón metílico 7-H (t, 0.90 ppm), seguido de un multiplete que integra para los protones metilénicos 5-H y 6-H (m, 1.28 - 1.56 ppm), una señal para los protones del grupo metilo ubicado en la posición *para* del anillo aromático (s, 2.22 ppm), junto con las respectivas señales de los protones metilénicos en 3-H (t, 2.26 ppm). A un campo medio se pueden apreciar las señales del protón correspondiente al grupo amina N-H (s, 3.31 ppm), un multiplete para el protón 4-H (p, 3.38 ppm), seguido de otro multiplete propio de los dos protones metilénicos 1-H del alqueno presente en el fragmento alílico (m, 5.01 – 5.10 ppm), y un multiplete del protón metínico 2-H (m, 5.80). Finalmente las señales ubicadas a campo bajo son las correspondientes a los ambientes sobre los que el campo magnético efectivo tiene un mayor valor, como son las señales de los protones aromáticos, que

debido a la simetría que presenta el anillo integran para cuatro protones: dos para las señales correspondientes para los protones ubicados en las posiciones *orto* del anillo (d, 6.96 ppm), y las señales de los protones ubicados en la posición *meta* del sistema conjugado (d, 6.96 ppm).

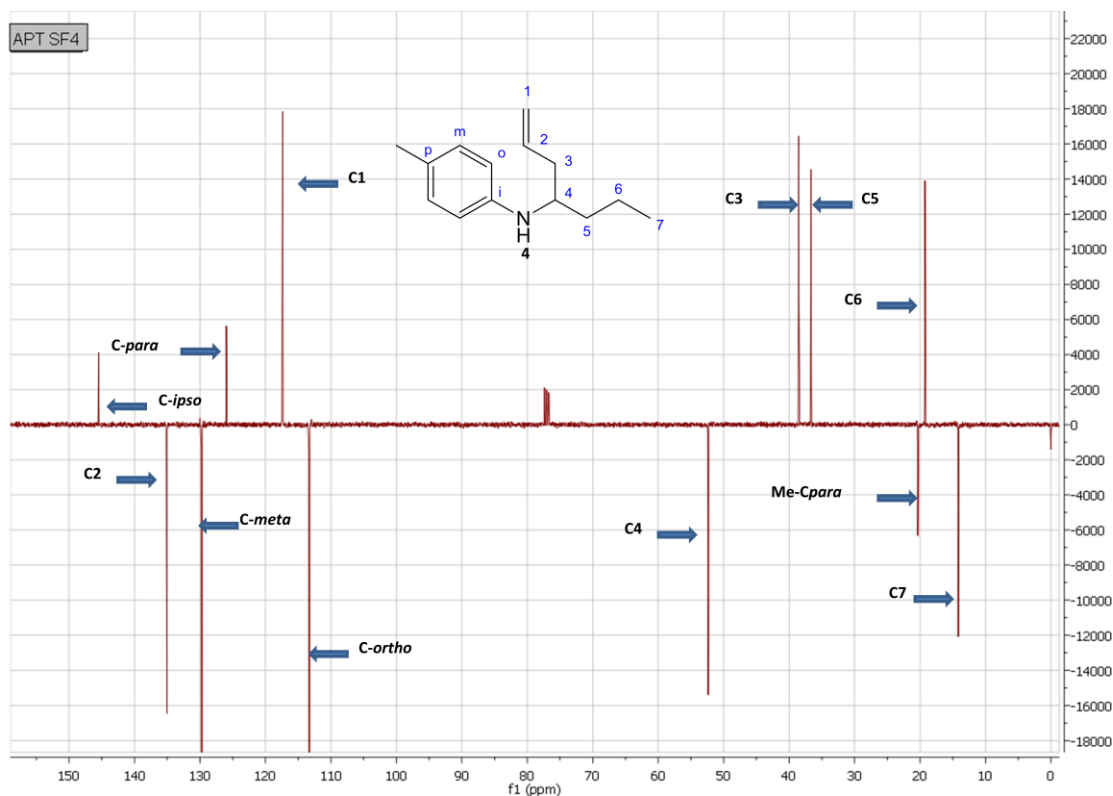
Figura 10. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 4-*N*-(4-toluen)-amino-1-hepteno **4**.



Se presenta del mismo modo el espectro de APT del compuesto **4** (Figura 11), en que las señales correspondientes a los carbonos metílicos (CH_3) y metínicos (CH) aparecen como valores negativos y las señales de los carbonos cuaternarios (C) y los metilénicos (CH_2) se presentan con valores positivos. Así, a campos altos se ubican los carbonos pertenecientes a la cadena

propílica, C7 (14.16 ppm), C6 (19.24 ppm) y C5 (36.64 ppm), además de una señal a campo alto para el carbono del grupo metilo en la posición *para* del anillo aromático Me-C-*para* (20.34 ppm), junto con una señal para el carbono metilénico C3 (38.53 ppm). A un campo ligeramente más bajo se presenta la señal del carbono metínico C4, producto de la pérdida de densidad electrónica al sufrir un efecto inductivo por parte del heteroátomo adyacente. A campo bajo se presentan las respectivas señales de los carbonos del sistema aromático que debido a la simetría que presenta el sistema conjugado solo se generan 4 señales, C-*orto* (113.33 ppm), C-*meta* (129.77 ppm), C-*para* (125.98 ppm) y C-*ipso* (145.5 ppm). También a campo bajo se presentan las señales generadas por los carbonos C1 (117.4 ppm) y C2 (135.06 ppm) del alqueno en el fragmento alílico.

Figura 11. ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz), espectro de APT del 4-*N*-(4-toluen)-amino-1-hepteno **4**.



La correcta asignación de estas señales se pudo corroborar mediante el experimento bidimensional de HSQC (Figura 12), correlacionando cada señal de ^1H -RMN con sus respectivas señales de ^{13}C -APT, presentando el número exacto de señales en la posición indicada. Además también se realizó la toma del espectro bidimensional de COSY (Figura 13), presentando como cabría esperar correlaciones a través del espacio entre los distintos protones en carbonos cercanos, destacando la correlación entre el protón H-*meta* y los protones correspondientes al grupo Me-C-*para* como una prueba de la identidad molecular del compuesto.

Figura 12. Espectro de HSQC de correlación heteronuclear del 4-*N*-(4-toluen)-amino-1-hepteno **4**.

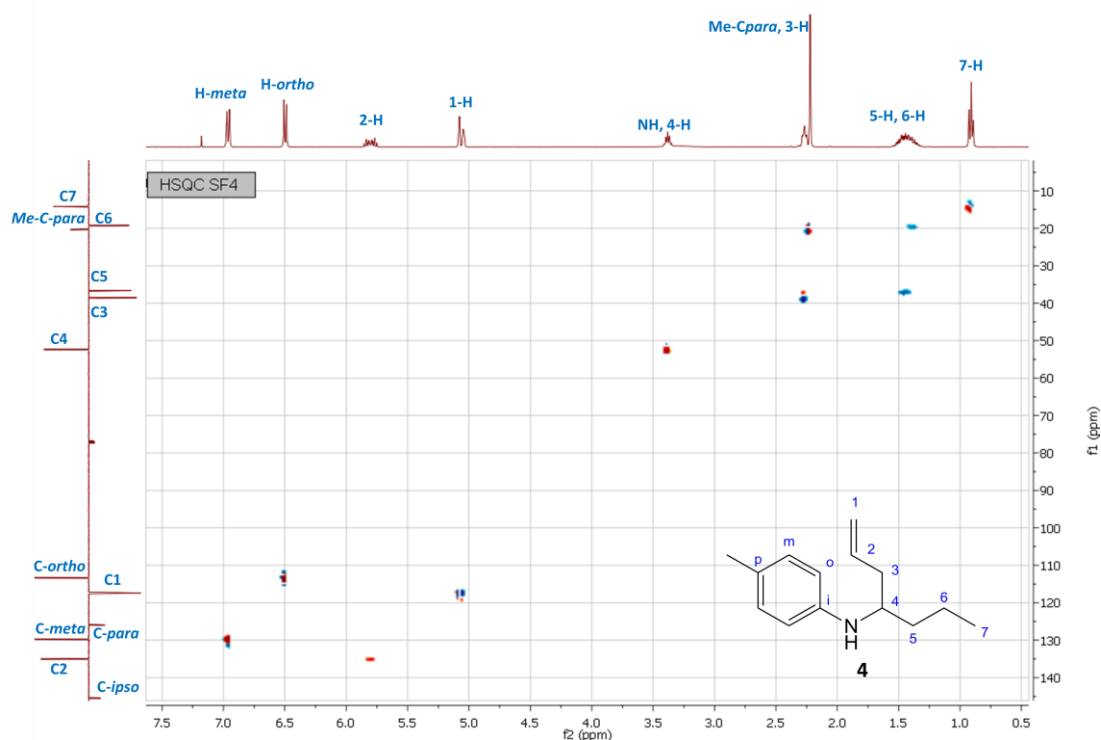


Figura 13. Espectro RMN-COSY del 4-*N*-(4-toluen)-amino-1-hepteno **4**.

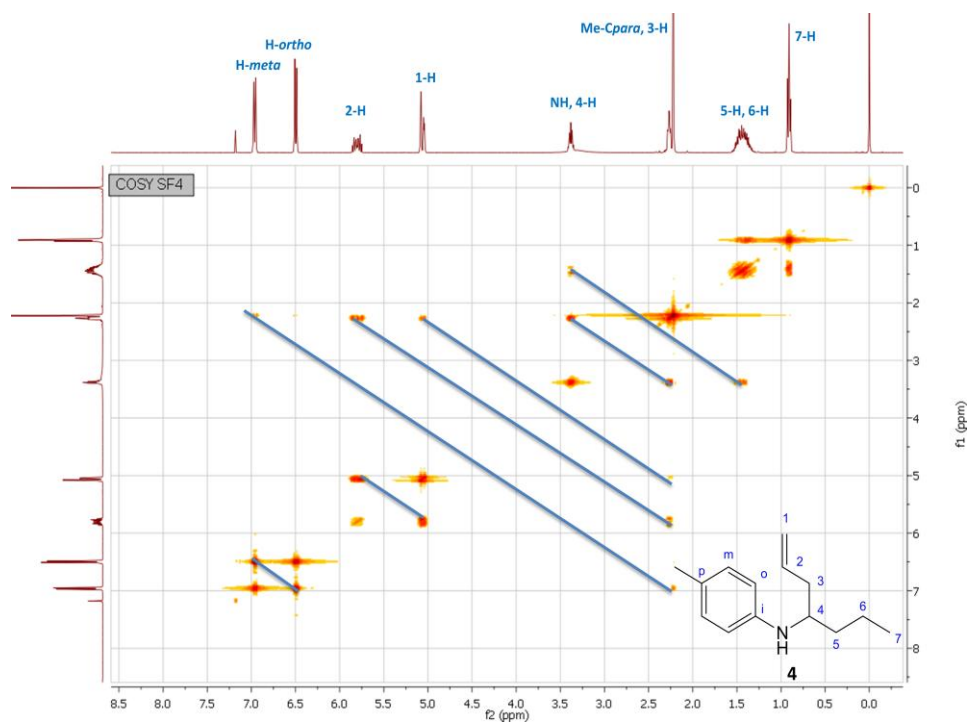


Tabla 3. Señales de resonancia magnética nuclear de protones ^1H -RMN de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos **1-5**.

Datos de ^1H -RMN (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])													
Comp	7-H	6-H	5-H	4-H	3-H	2-H	1-H	N-H	H-ortho	H-meta	H-para	Me-C _{para}	MeO-C _{para}
1	0.96, t, J=7.1	1.34-1.63, m	1.34-1.63, m	3.47, p, J=5.7	2.33, m	5.86, m, J=16.6, 10.6, 7.1, 6.0	5.07-5.16, m	3.54, s	6.61, d, J=7.6	7.20, t, J=8.1	6.70, t, J=7.3	---	---
2	0.80, t, J=7.1	1.23-1.41, m	1.23-1.41, m	3.23, p, J=5.9	2.07-2.17, m	5.60-5.70, m	4.91-4.96, m	3.33, s	6.29, d, J=8.8	7.08, d, J=8.8	Br	---	---

3	0.91, t, J=7.0	1.28-1.58, m	1.28-1.58, m	3.37, p, J=5.7	2.26, dd, J=7.4, 6.5	5.78, m, J=16.8, 10.5, 7.5, 6.5	5.02-5.10, m	3.50, s	6.48, d, J=8.8	7.08, d, J=8.8	Cl	---	---
4	0.90, t, J=7.0	1.28-1.56, m	1.28-1.56, m	3.38, p, J=5.7	2.26, t, J=6.5	5.80, m, J=14.3, 12.8, 7.1, 6.5	5.01-5.10, m	3.31, s	6.49, d, J=8.4	6.96, d, J=8.4	Me	2.22, s	---
5	0.94, t, J=7.1	1.30-1.63, m	1.30-1.63, m	3.36, p, J=5.8	2.22-2.3, m	5.83, m, J=16.4, 10.7, 7.5, 6.4	5.05-5.10, m	3.08, s	6.57, d, J=8.9	6.79, d, J=8.9	MeO	---	3.75, s

Tabla 4. Señales de resonancia magnética nuclear de carbonos, ^{13}C -APT-RMN de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos **1-5**.

Datos de ^1H -RMN (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])													
Comp.	C7	C6	C5	C4	C3	C2	C1	C- ipso	C- ortho	C- meta	C- para	Me- Cpara	MeO- Cpara
1	14.7	19.8	37.2	52.6	39.1	135.6	118.1	148.4	113.74	129.93	117.43	---	---
2	14.3	19.0	36.3	52.0	38.2	134.4	117.4	146.6	114.4	131.7	107.8	---	---
3	14.1	19.2	36.5	52.3	38.4	134.7	117.7	146.3	114.1	129.1	121.2	---	---
4	14.1	20.3	36.6	52.3	38.5	135.0	117.4	145.5	113.3	129.7	125.9	19-24	---
5	14.8	19.8	37.2	53.7	39.0	135.6	118.8	142.6	115.5	115.2	152.3	---	56.4

5.1.3. Obtención inesperada de 4-*N*-(4-aril)-amino-5-etil-1,5-nonadienos como productos secundarios en la síntesis de 4-*N*-arilamino-1-heptenos.

La síntesis de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos implicaba la generación de productos secundarios resultado de autocondensaciones entre los mismo precursores, altamente reactivos. Dichos productos secundarios aunque fueron aislados, no fueron sometidos a un riguroso proceso de purificación, requisito para un análisis confiable a través de las técnicas instrumentales disponibles, puesto que no era el enfoque de este proyecto su elucidación estructural; sin embargo, al realizar la purificación del 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-1-hepteno se pudo aislar en un alto grado de pureza el compuesto **17** (Esquema 12). Se propone que la formación de esta especie implica inicialmente la autocondensación del butiraldehído, en que una molécula del aldehído pierde un hidrógeno α fuertemente ácido a través de la acción de una base y entonces ataca el carbono carbonílico de otra molécula del mismo aldehído formando a través de la pérdida de agua un nuevo aldehído α,β -insaturado. El producto de autocondensación del butiraldehído es entonces atacado por el grupo amino de la *p*-cloroanilina, conduciendo a través de la pérdida de una molécula de agua a la formación de la respectiva imina, a la cual se le añade un fragmento alílico mediante el uso del reactivo de Grignard, bromuro de alilmagnesio, conduciendo de este modo a la formación del 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno **17**.

Esquema 12. 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno **17** obtenido como producto secundario en la síntesis del 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-1-hepteno. Se propone una formación a través de una autocondensación del aldehído precursor con una alilación posterior en reacción de Grignard.

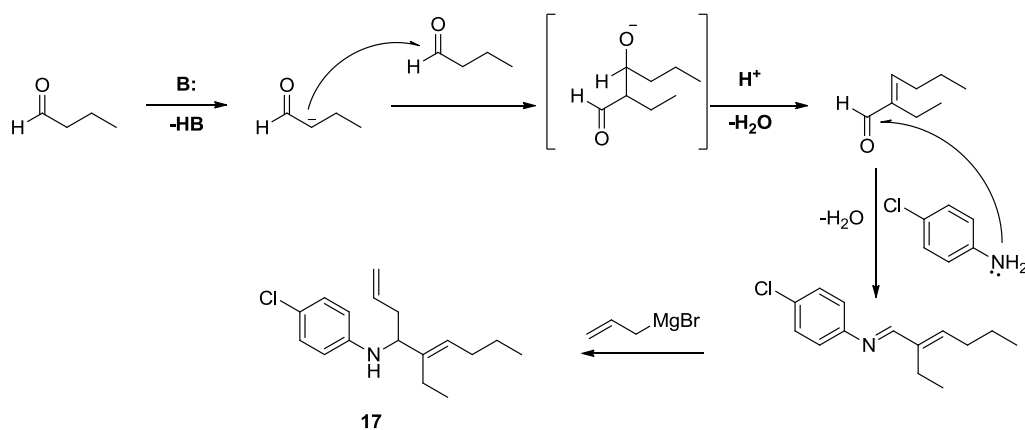
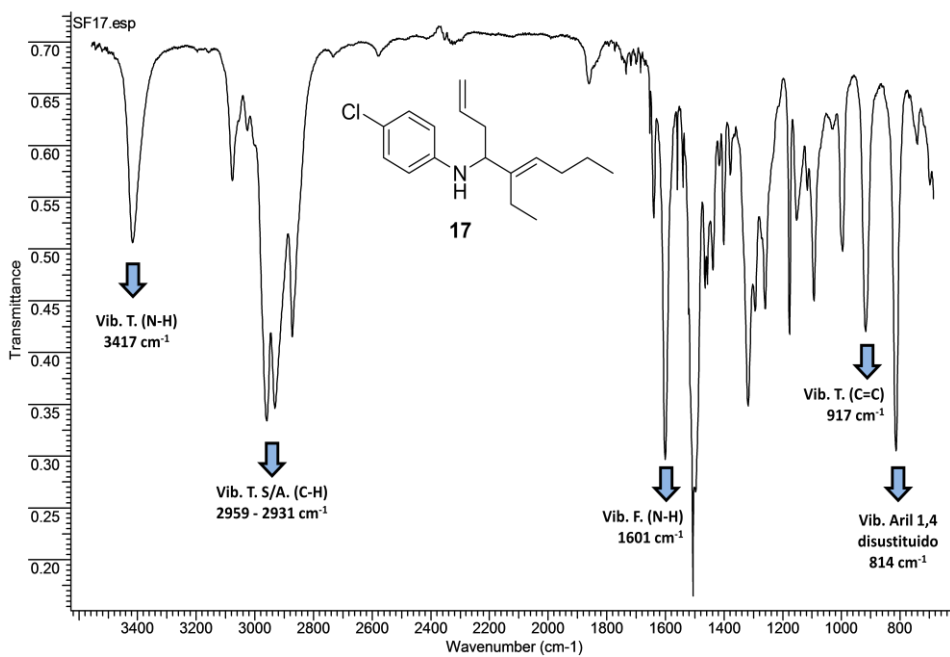
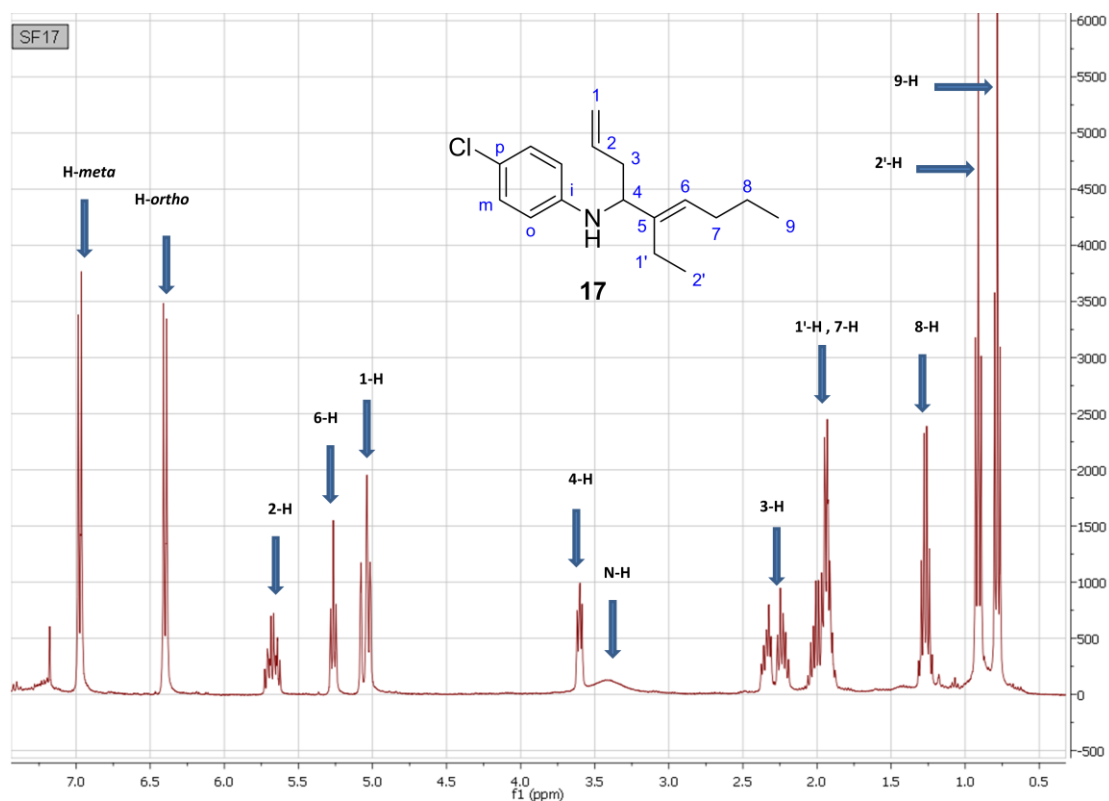


Figura 14. Espectro de infrarrojo del 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno **17**.



Una prueba inicial de la estructura molecular de dicho compuesto si hizo por el análisis de su espectro de infrarrojo (Figura 14) en que resalta su total similitud con el espectro de infrarrojo del compuesto **3** aun a pesar de presentar corrimientos diferentes en cromatografía en capa delgada y tiempos de retención distintos en cromatografía de gases. De este modo, aun a pesar de tratarse de una molécula con tamaño y polaridad distintas de las del 4-*N*-arilamino-1-hepteno **3**, presenta prácticamente sus mismas bandas, resaltando la vibración de tensión del grupo amino secundario en 3417 cm^{-1} y su vibración de flexión en 1601 cm^{-1} , la vibración de tensión del alqueno perteneciente al fragmento alílico en 917 cm^{-1} y por último la vibración característica de los grupos aril 1,4 disustituidos en 814 cm^{-1} .

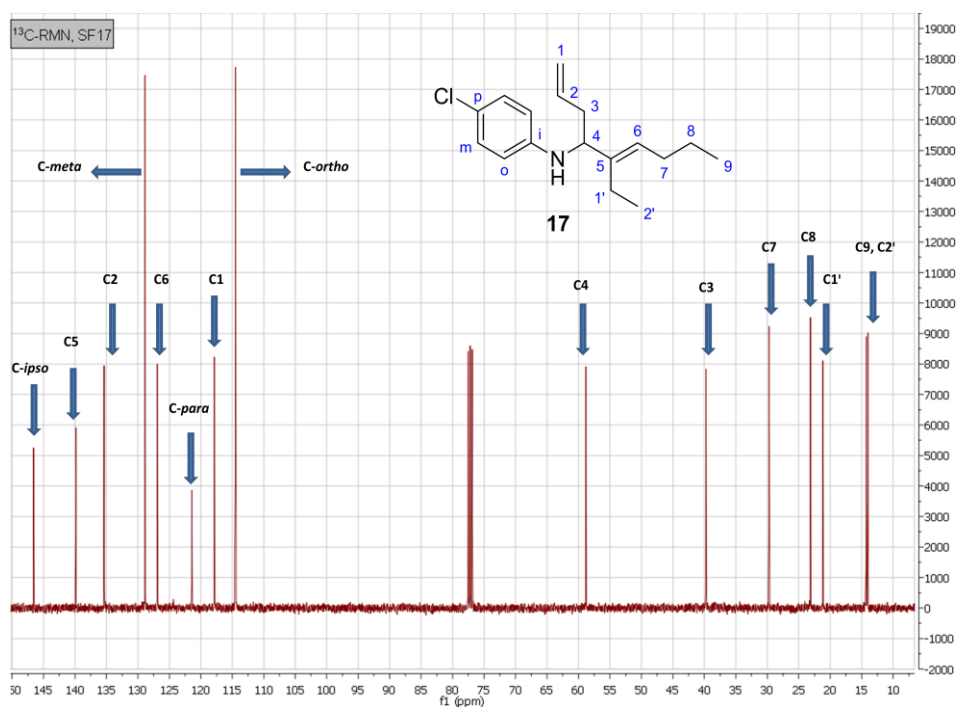
Figura 15. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno **17**.



La elucidación estructural se basó principalmente en los datos obtenidos mediante el análisis por resonancia magnética nuclear. A continuación se muestra el espectro de ^1H -RMN para el 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno **17** (Figura 15). Inicialmente a campo alto se encuentran los protones en los ambientes magnéticos donde el campo efectivo aplicado es menor, como son los protones metílicos 9-H (t, 0.79 ppm), y 2'-H (t, 0.91 ppm), seguido por los protones metilénicos 8-H (h, 1.27 ppm), 7-H (m, 1.90 – 1.97 ppm), 1'-H (m, 1.99 – 2.05 ppm), y 3-H (m, 2.21 – 2.37 ppm); a valores de campos más bajos se presenta la señal del grupo amino N-H (s, 3.22 ppm), seguida por la señal del protón metínico 4-H (m, 3.59 -3.62 ppm); posteriormente se aprecian las señales respectivas de los alquenos como 1-H (m, 5.01 – 5.09 ppm), 6-H (t, 5.27 ppm), y 2-H (m, 5.64 -5.69 ppm); finalmente a campo bajo surgen las señales de los protones aromáticos, los correspondientes a la posición *orto*- del sistema conjugado, H-*orto* (d, 6.98 ppm), y los asociados con la posición *meta*, H-*meta* (d, 6.98 ppm).

Se presenta a continuación el espectro ^{13}C -RMN del 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno **17** (Figura 16). Las señales de este espectro pueden ser agrupadas en dos grupos generales: a campo alto se ubican los carbonos metílicos C9 (14.01 ppm) y C2' (14.28 ppm), seguidos de los carbonos metilénicos C1' (21.16 ppm), C8 (23.13 ppm), C7 (29.72 ppm) y C3 (39.74 ppm), junto con el carbono metínico C4 (58.81 ppm). Por otra parte a campo bajo se encuentran las señales de los carbonos del anillo aromático C-*orto* (114.51 ppm), C-*meta* (128.87 ppm), C-*para* (121.44 ppm), C-*ipso* (146.56 ppm), junto con los carbonos de las insaturaciones alifáticas del sistema como C1 (117.84 ppm), C6 (126.91 ppm), C2 (135.36 ppm) y C5 (139.85 ppm).

Figura 16. Espectro ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno **17**.



Conociendo ya las señales asociadas a todos los hidrógenos del 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno **17** y todas las señales de los distintos tipos de carbonos presentes en la molécula, es posible dar una prueba fiable de la estructura molecular del compuesto de interés a través de la comprobación de una correcta correlación entre los hidrógenos y sus respectivos carbonos. De este modo se realizó el experimento de correlación heteronuclear HSQC (Figura 17) obteniendo una correlación exacta de cada señal de ^1H -RMN con su respectiva señal para el carbono en ^{13}C -RMN. De este modo es posible asegurar que uno de los inconvenientes en la obtención de 4-*N*-arilamino-1-heptenos a través de la alilación de butilidenanilinas es la alta posibilidad de autocondensaciones de las especies con centros electrodeficientes involucradas.

Figura 17. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno **17**.

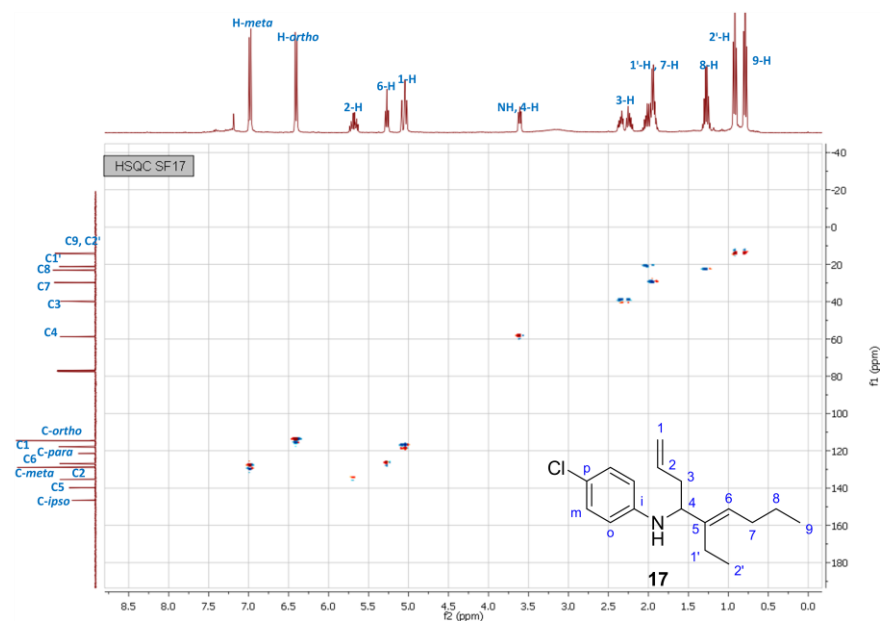
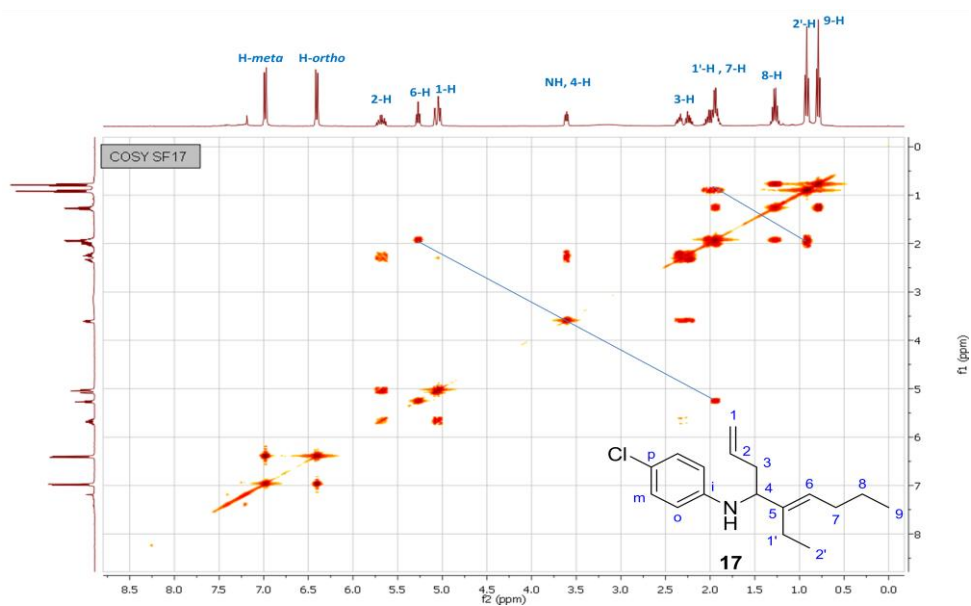


Figura 18. Espectro de correlación homonuclear COSY del 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-5-etil-1,5-nonadieno **17**.



5.2. Síntesis de 2-propiltetrahidrolepidinas en medio ácido a través de la ciclación tipo Friedel-Crafts de 4-*N*-arilamino-1-heptenos

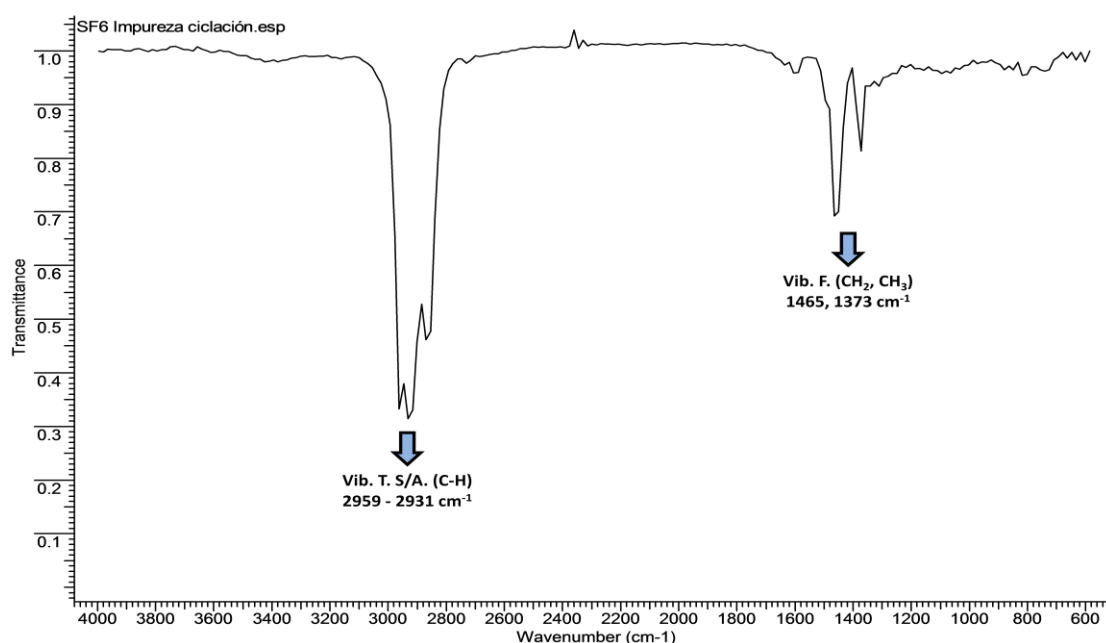
En la síntesis de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas los 4-*N*-arilamino-1-heptenos pueden ser implementados para la obtención inicial del sistema tetrahidrolepidínico, para posteriormente realizar una acetilación sobre el grupo amino endocíclico y así finalmente, incluir en una reacción de nitración de modo regioselectivo el electrófilo en la posición 8 del sistema tetrahidrolepidínico.

Así, el estudio continuó con la evaluación de la reacción de ciclación tipo Friedel-Crafts en medio ácido como una metodología eficaz para la obtención de las 2-propiltetrahidrolepidinas de interés. Anteriormente nuestro grupo de investigación había implementado los 4-*N*-arilamino-1-heptenos como síntones versátiles, que en un medio ácido generaban un carbocatión secundario en la función alqueno del sistema, el cual posteriormente realizaba una sustitución electrofílica aromática sobre el anillo adyacente y conducía así a los productos ciclados de interés. Los ácidos que presentan presencia de agua inducen a la formación de alcoholes como productos secundarios, resultado del ataque del agua en el medio de reacción sobre el carbocatión generado; de este modo resulta vital el empleo de ácidos con un carácter deshidratante, eliminando así el carácter acuoso del medio de reacción. Así, el reactivo que se considera óptimo para dicho fin es el ácido polifosfórico, razón por la cual en la metodología implementada en este trabajo se incluye el uso de dicho compuesto. Debido a que inicialmente el enfoque de la investigación se enmarcaba a comprobar la eficiencia de la ruta sintética propuesta, la obtención de tetrahidrolepidinas se realizó solo con dos 4-*N*-arilamino-1-heptenos, el 4-*N*-(4-clorofenil-amino-1-hepteno **2** y el 4-*N*-(4-toluen)-amino-1-hepteno **4**.

La reacción de ciclación de Friedel-Crafts presenta pocos inconvenientes y al menos en el caso de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos, conduce a un solo producto

de ciclación, atribuido a un proceso 6-exo-trig permitido según las reglas de Baldwin. Inicialmente el 4-*N*-arilamino-1-hepteno se disuelve en la mínima cantidad posible de cloroformo y se añade en frío sobre el ácido polifosfórico previamente adicionado y enfriado en el reactor. Tras la adición del 4-*N*-arilamino-1-hepteno en solución, se procede con un calentamiento lento hasta 90 °C manteniendo al inicio una agitación leve y, una vez la mezcla pierde viscosidad debido al aumento de temperatura, se procede a mantener el reactor en atmósfera inerte con una fuerte agitación constante por un periodo promedio de 8 horas. En los respectivos experimentos realizados con los dos 4-*N*-arilamino-1-heptenos anteriormente mencionados, dichas condiciones condujeron a rendimientos superiores al 88 %, generando los respectivos diastereoisómeros *cis* y *trans*.

Figura 19. Espectro de infrarrojo del subproducto obtenido en la reacción de ciclación tipo Friedel-Crafts del 4-*N*-(4-clorofenil)-amino-1-hepteno **3**.



Los únicos subproductos que se generan en esta reacción son hidrocarburos de alto peso molecular, cuya estructura molecular al no ser los productos de interés no fue totalmente elucidada, sin embargo se puede afirmar que son solamente cadenas alquílicas debido al perfil de infrarrojo de dichos compuestos (Figura 19) en que solo aparecen dos grupos de señales: en 2931-2957 cm^{-1} las bandas producto de las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica del enlace C-H y en 1465 y 1373 cm^{-1} las vibraciones de flexión de los grupos metílicos y metilénicos. Dichos subproductos presumiblemente son obtenidos a través de una ruptura térmica de la cadena alquílica facilitada por las fuertes condiciones de reacción. De este modo, debido a la drástica diferencia de polaridad entre los productos ciclados de interés y los subproductos alifáticos, su purificación fue relativamente sencilla. Por otra parte, aunque es de alto interés científico aislar cada diastereoisómero producido, existen inconvenientes debido a la alta similitud estructural de los dos estereoisómeros.

Tras el respectivo tratamiento de neutralización de la mezcla de reacción hasta alcanzar un pH neutro y la posterior extracción y purificación de la masa de reacción, se realizó la caracterización instrumental mediante las técnicas analíticas disponibles.

Tabla 5. 2-propiltetrahidrolepidinas (**6,7**) obtenidas mediante la ciclación tipo Friedel-Crafts de 4-*N*-arilamino-1-heptenos.

Compuesto	R	PM (g/mol)	Rendimiento (%)	Aspecto físico
6	Br	268.19	89	Líquido rojo
7	Me	203.32	89	Líquido amarillo oscuro

Se presenta a continuación el espectro de infrarrojo de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6**, (Figura 20) del cual cabe destacar la presencia de la vibración de tensión del enlace N-H (3397 cm^{-1}) como una única banda, lo que indica la presencia acertada de una amina secundaria, además de las correspondientes bandas para el grado de sustitución del anillo aromático, que después de la ciclación se considera 1,2,4-trisustituido (807 y 877 cm^{-1}). Sin embargo, la diferencia más acentuada que presentan estos espectros en comparación a los generados por los 4-*N*-arilamino-1-heptenos es que no se presenta la banda asociada a la función alqueno presente en el fragmento alílico, señal que se puede apreciar en los respectivos espectros (Figura 7) en 917 cm^{-1} , puesto que es esta sección de la molécula la involucrada en la ciclación tipo Friedel-Crafts y en medio ácido es saturada por un protón, generando un carbocatión que actúa posteriormente como un electrófilo sobre el anillo aromático.

Figura 20. Espectro de infrarrojo de la 6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **7**.

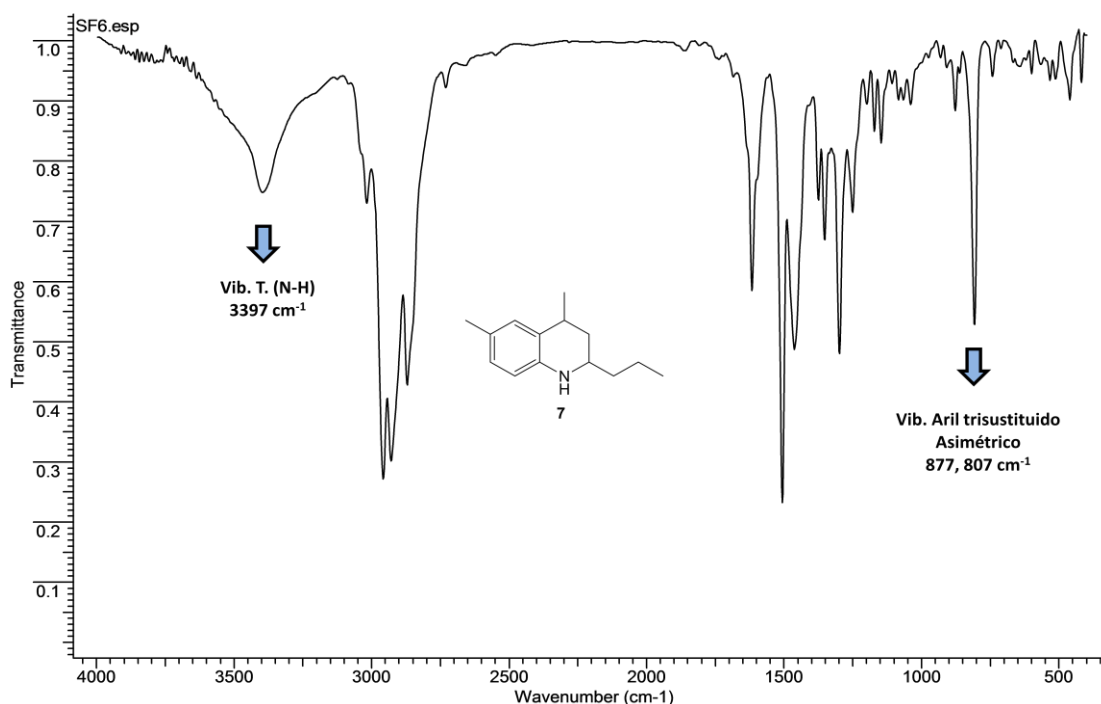
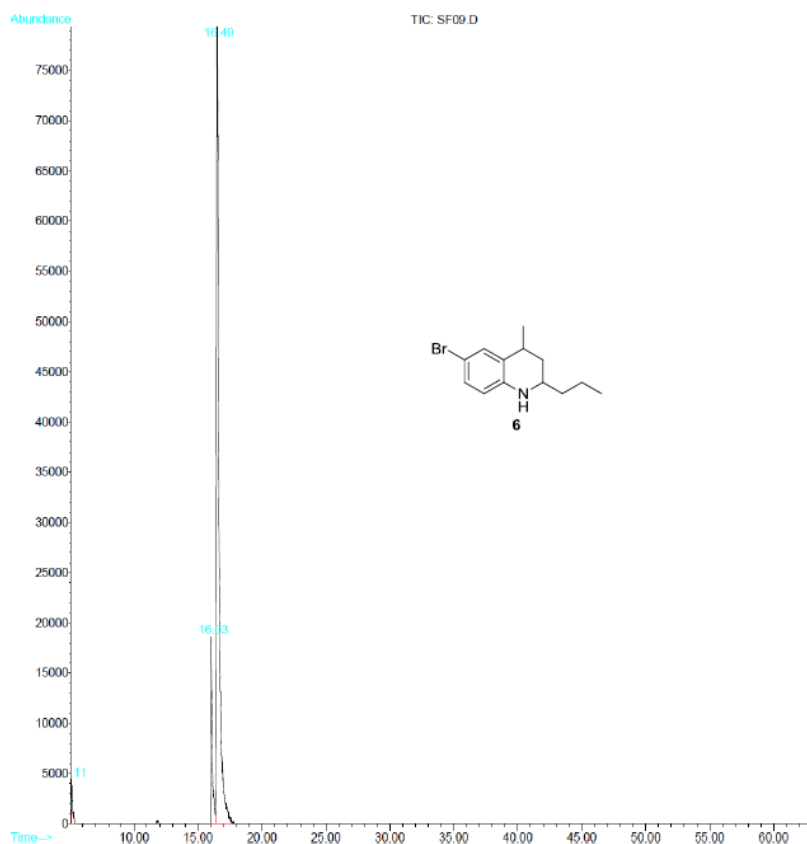


Tabla 6. Características espectrales IR de las 2-propiltetrahidrolepidinas **6** y **7**.

<i>Compuesto</i>	<i>Bandas de absorción (cm⁻¹)</i>		
	<i>Vib. T. N-H</i>	<i>Vib. F. N-H</i>	<i>Aril trisustituido, unsym</i>
6	3409	1590	879, 802
7	3397	1618	877, 807

La elucidación estructural implica en un inicio determinar la pureza de la muestra purificada por cromatografía en columna a través del análisis por cromatografía en capa delgada junto con cromatografía de gases. La ciclación tipo Friedel-Crafts de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos conduce a la generación de un centro estereogénico adicional, lo que implica que las distintas disposiciones espaciales dan lugar a la formación de diastereoisómeros. En cromatografía en capa delgada la presencia de estos estereoisómeros no es fácilmente apreciable, pero en cromatografía de gases, como se puede apreciar en el cromatograma del compuesto 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6** (Figura 21) se puede apreciar dos señales adyacentes que manejan distintas proporciones en sus valores de área. Se entiende que estos son los dos diastereoisómeros *cis* y *trans*, sin embargo a partir de los datos de GC-MS no se puede asociar ninguna de las señales reportadas a un estereoisómero específico. Sin embargo, a partir de la relación entre las áreas que reporta cada pico es posible inferir la relación cuantitativa entre los isómeros, siendo esta de 9:1 reportando el minoritario en 16.03 min y el mayoritario en 16.49 min.

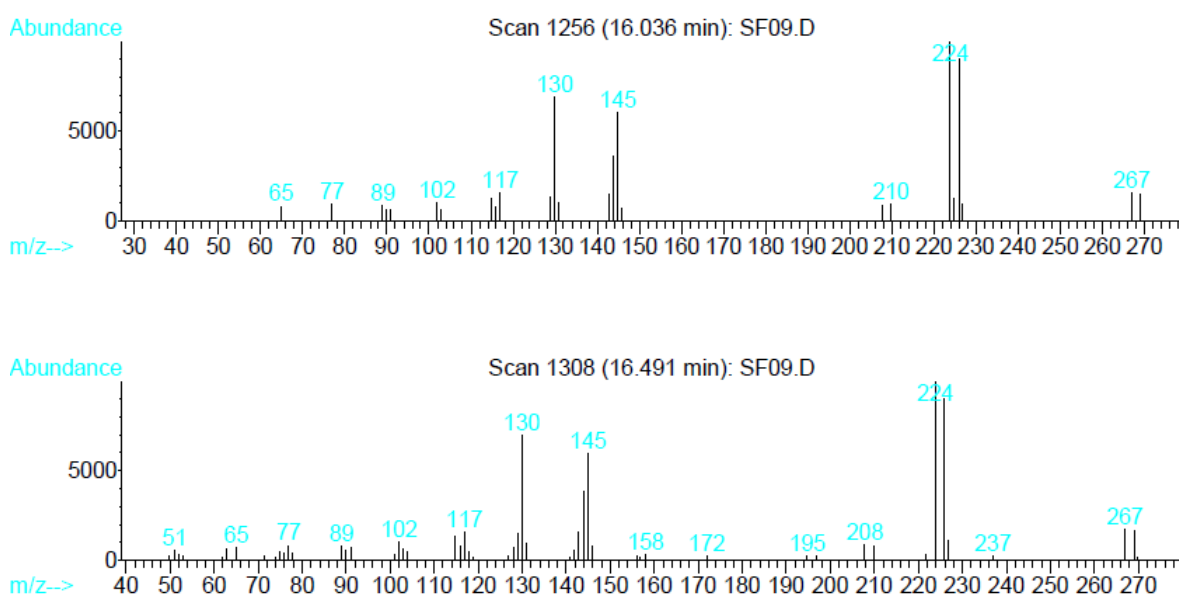
Figura 21. Cromatograma (CG) de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6**.



Un análisis de los patrones de fragmentación obtenidos del equipo de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas permite corroborar que las dos señales registradas en cromatografía de gases corresponden a los dos estereoisómeros del compuesto pues presentan el mismo patrón de fragmentación (Figura 22). Los dos fragmentogramas presentan el mismo ion molecular en $m/z = 268$, correspondiente a la masa nominal de la forma condensada de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6** y se reporta del mismo modo en los dos espectros un ion pico base en $m/z = 224$, que se asigna para la pérdida de 43 unidades de masa, $[M^+ - 43]$, producto de la fragmentación de la cadena propílica. Tanto el ión pico base como el ión molecular se presentan como dos señales adyacente con una diferencia en su m/z de dos unidades, esto debido a que el bromo se encuentra normalmente

en una relación 1:1 entre sus dos isótopos mayoritarios, ^{79}Br y ^{81}Br , de modo tal que los iones registrados manejan una abundancia proporcional a la relación isotópica del halógeno. Esto también es evidente en otras señales del fragmentograma, como $m/z = 145$, atribuida a la fragmentación de la cadena propílica y la incisión del enlace con el bromo, y $m/z = 130$, atribuida a la pérdida de 15 unidades de masa presumiblemente un grupo metilo; en estos casos el ión producto de la ruptura no contiene átomos de bromo y por ende sus señales no serán duplicadas por la presencia de los dos isótopos del halógeno.

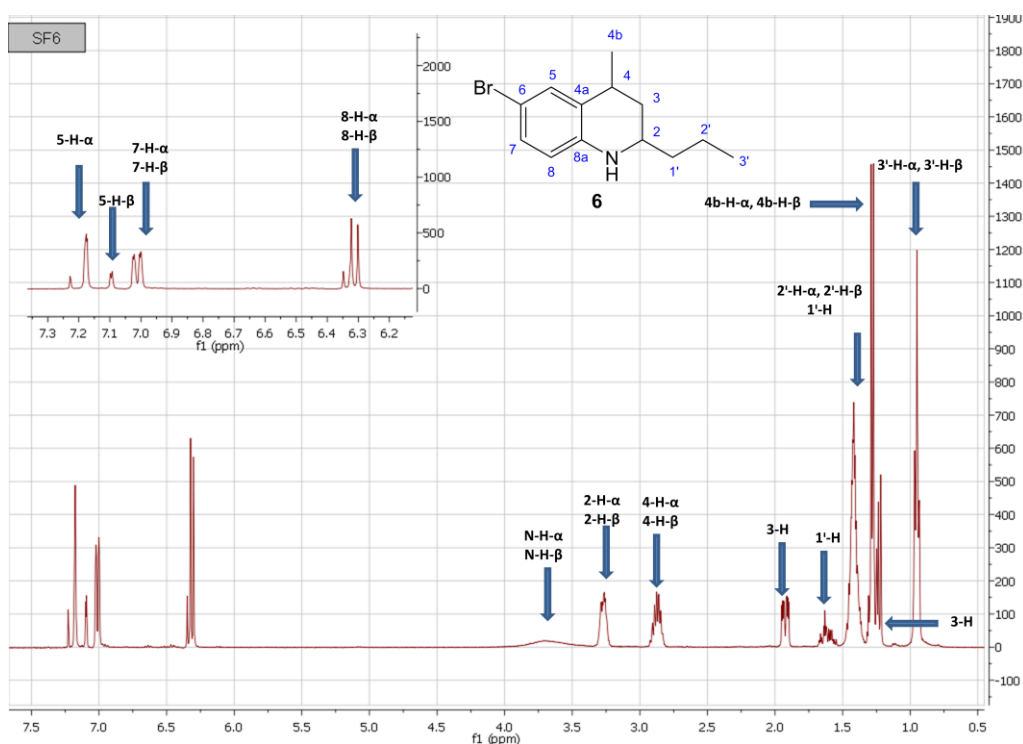
Figura 22. Fragmentogramas de los dos diastereoisómeros de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6**.



La corroboración de la estructura molecular que se esperaba en estos compuestos obtenidos se realizó a través del análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear, mono y bidimensional.

Las tetrahidrolepidinas presentan dos centros quirales, por lo que los compuestos en las metodologías planteadas anteriormente se presentan como una mezcla de dos diastereoisómeros. Los 4-*N*-arilamino-1-heptenos poseen un centro quiral, existiendo entonces como mezcla de enantiómeros y poseen así un mismo ambiente magnético, por lo que sus espectros de resonancia magnética nuclear son los mismos; las tetrahydroquinolinas obtenidas se presentan como una mezcla de dos diastereoisómeros y manejan dos tipos de ambientes magnéticos, produciéndose así dos tipos de señales muy similares entre sí para cada parte de la estructura molecular de las tetrahydroquinolinas.

Figura 23. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6**.

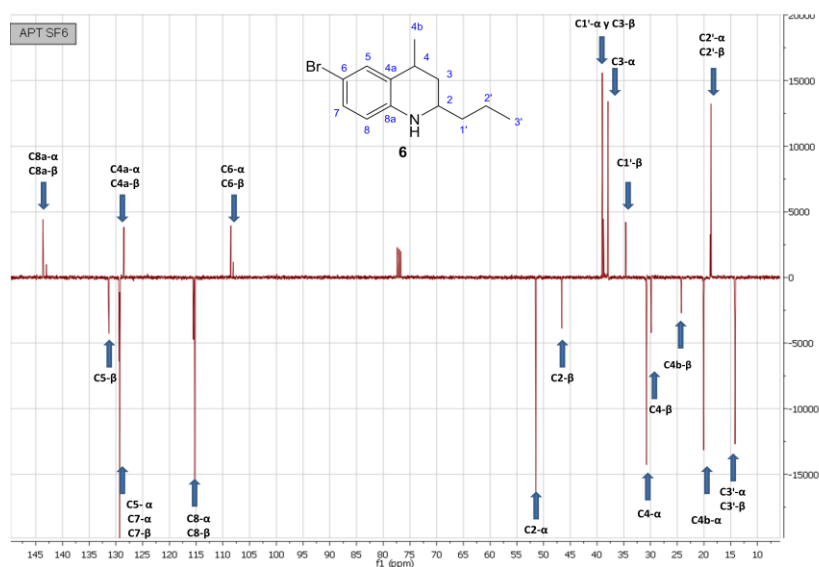


Aunque las señales que se registran para cada diastereoisómero son similares tanto en multiplicidad como en términos de desplazamiento químico, es posible diferenciarlas en base al área que presentan en el espectro, puesto que la

relación entre la cantidad de cada diastereoisómero en la mezcla afecta la relación de las áreas de los picos correspondiente a cada estereoisómero. A manera de ejemplo se presenta el espectro de ^1H -RMN de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6** (Figura 23). Para diferenciar los dos diastereoisómeros se usará la denominación α y β .

A campo alto se presenta la señal de los protones metílicos, $3^1\text{-H-}\alpha$ y $3^1\text{-H-}\beta$ (t, 0.95 ppm), $4b\text{-H-}\beta$ (d, 1.22 ppm) y $4b\text{-H-}\alpha$ (d, 1.27 ppm), junto con el grupo de señales de los protones metilénicos $3\text{-H-}\alpha$ y $3\text{-H-}\beta$ (m, 1.19-1.32 ppm; m, 1.88-1.97 ppm), $1^1\text{-H-}\alpha$ y $1^1\text{-H-}\beta$ (m, 1.33-1.49 ppm; m, 1.53-1.69 ppm), $2^1\text{-H-}\alpha$ y $2^1\text{-H-}\beta$ (m, 1.33-1.49 ppm). Posteriormente a regiones de campo más bajas se encuentran los protones metínicos $4\text{-H-}\alpha$ y $4\text{-H-}\beta$ (oc, 2.86 ppm), $2\text{-H-}\alpha$ y $2\text{-H-}\beta$ (m, 3.21-3.33 ppm), seguido por las señales del protón del grupo amino, $\text{N-H-}\alpha$ y $\text{N-H-}\beta$ (s, 3.679 ppm). Finalmente a campo bajo se localizan las señales de los protones asociados al anillo aromático $8\text{-H-}\alpha$ (d, 6.31 ppm), $8\text{-H-}\beta$ (d, 6.33 ppm), $7\text{-H-}\alpha$ y $7\text{-H-}\beta$ (dd, 7.01 ppm), junto con $5\text{-H-}\beta$ (s, 7.09 ppm) y $5\text{-H-}\alpha$ (s, 7.17 ppm.)

Figura 24. Espectro ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6**.



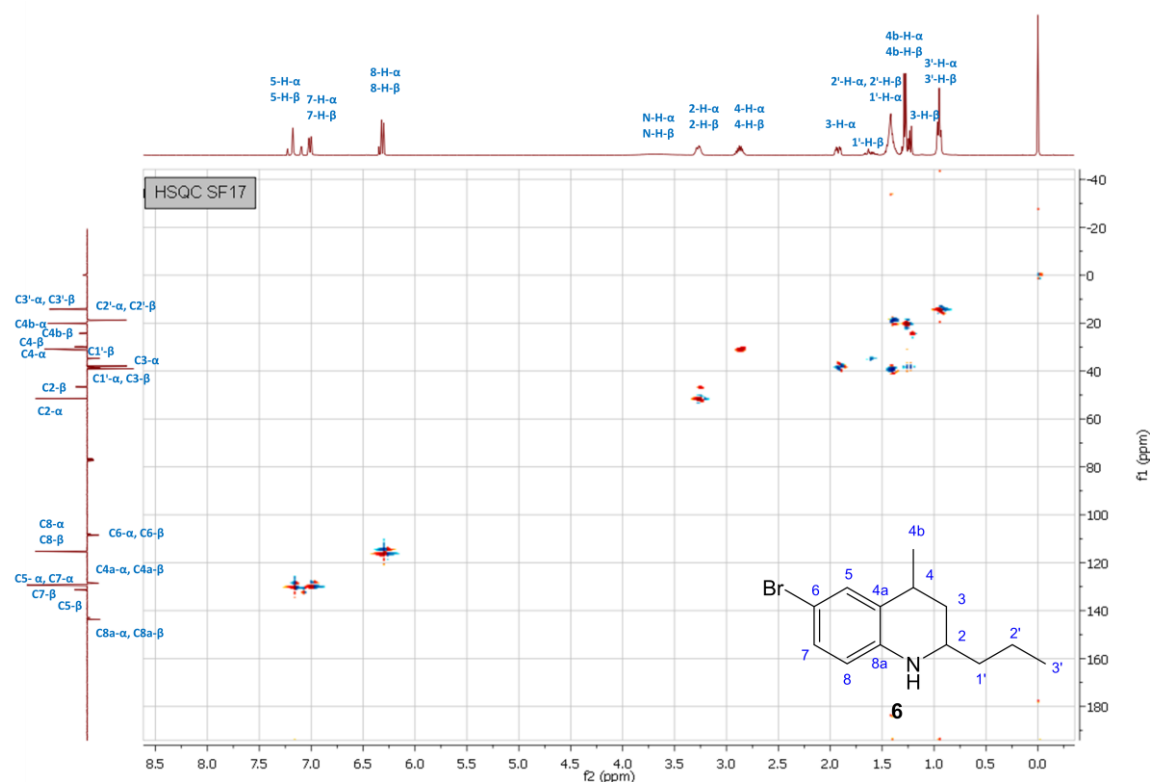
Para la elucidación estructural se realizó la toma del espectro de ^{13}C -APT-RMN de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina (Figura 24), cuyo análisis es requisito para la correcta interpretación de los espectros bidimensionales heteronucleares. Del mismo modo que con las señales de ^1H -RMN, cada fragmento de la estructura molecular de las tetrahidrolepidinas generará dos señales en ^{13}C -APT-RMN debido a la presencia de los dos diastereoisómeros, encontrándose la posibilidad de dos ambientes magnéticos diferentes.

En la Figura 24 se puede apreciar como a campos altos se ubican los carbonos metílicos, señales con fase negativa, $\text{C3}^{\text{I-}\alpha}$ (14.17 ppm) y $\text{C3}^{\text{I-}\beta}$ (14.23 ppm), junto con $\text{C4b-}\alpha$ (20.04 ppm) y $\text{C4b-}\beta$ (24.25 ppm); en la misma región se encuentran, con una fase positiva, los carbonos metilénicos $\text{C2}^{\text{I-}\alpha}$ (18.67 ppm) y $\text{C2}^{\text{I-}\beta}$ (18.83 ppm), $\text{C1}^{\text{I-}\alpha}$ (39.02 ppm) y $\text{C1}^{\text{I-}\beta}$ (34.62 ppm), $\text{C3-}\alpha$ (37.92 ppm) y $\text{C3-}\beta$ (38.79 ppm); a un campo ligeramente más alto se encuentran, con fase negativa, los carbonos metínicos $\text{C4-}\alpha$ (30.75 ppm) y $\text{C4-}\beta$ (29.83 ppm), $\text{C2-}\alpha$ (51.42 ppm) y $\text{C2-}\beta$ (46.57 ppm). A valores de campo bajo se presentan los carbonos aromáticos, con fase positiva aparecen los carbonos cuaternarios $\text{C6-}\alpha$ (108.50 ppm) y $\text{C6-}\beta$ (108.06 ppm), $\text{C4a-}\alpha$ (128.53 ppm) y $\text{C4a-}\beta$ (128.58 ppm), $\text{C8a-}\alpha$ (143.67 ppm) y $\text{C8a-}\beta$ (143.01 ppm), con fase negativa aparecen los carbonos aromáticos metínicos $\text{C5-}\alpha$ (129.26 ppm) y $\text{C5-}\beta$ (131.31 ppm), $\text{C7-}\alpha$ (129.38 ppm) y $\text{C7-}\beta$ (129.29 ppm).

La correcta asignación de protones y carbonos de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6** se realizó a través de la elucidación de las señales obtenidas por HSQC (Figura 25); de este modo es posible asociar las señales de protones con los carbonos de un solo diastereoisómero, puesto que la intensidad de las señales, en términos de área bajo la curva, está asociada con la cantidad que presenta un diastereoisómero respecto al otro. Así, es posible determinar mediante el desplazamiento químico y la fase las señales que corresponden al diastereoisómero mayoritario o minoritario en ^{13}C -APT y mediante HSQC corroborar que correlaciona con el protón correcto, verificando que presente el desplazamiento químico esperado, la multiplicidad asociada a

su ambiente magnético y además un correcto valor al integrarse la señal en ^1H -RMN.

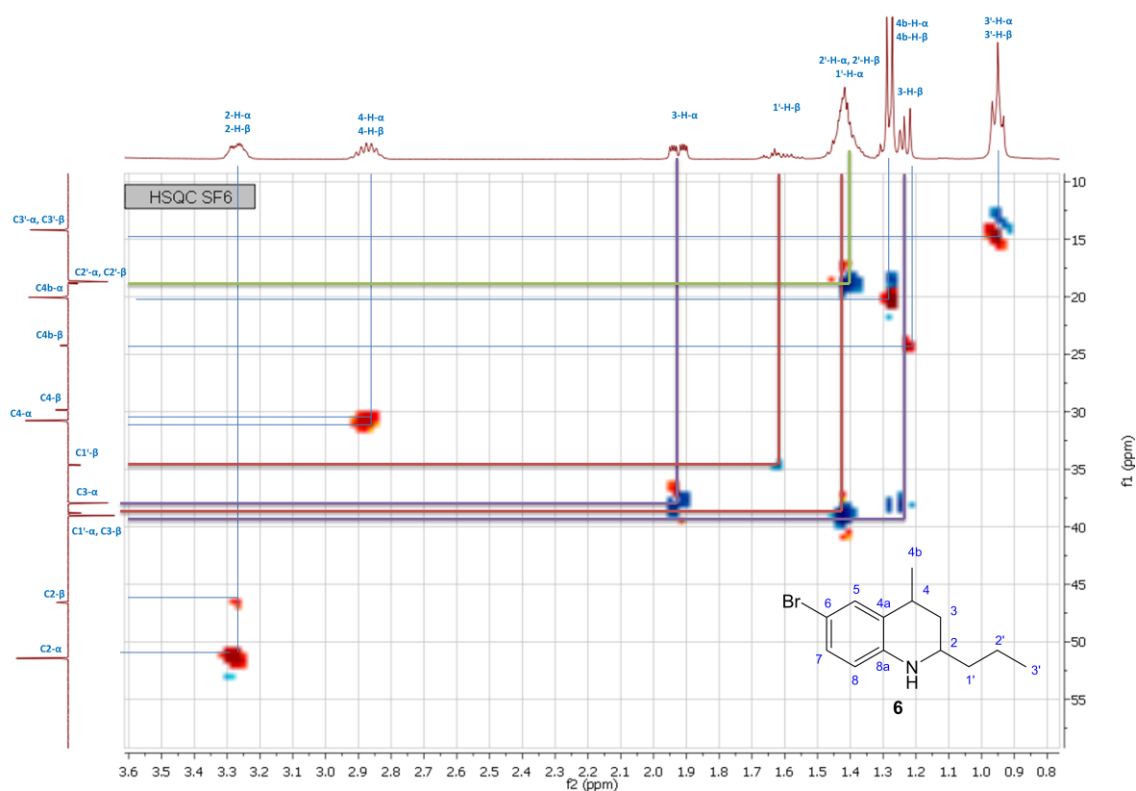
Figura 25. Espectro de correlación heteronuclear de resonancia magnética nuclear, HSQC-RMN de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6**.



El análisis del espectro HSQC de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina se realizó mediante la asignación de dos grupos grandes de señales, las presentes a campo alto y las generadas a campo bajo; debido al alto detalle y minuciosidad requerida para la elucidación de las señales se presentan ampliaciones de las zonas mencionadas. Las señales a campo alto (Figura 26) presentan una asignación algo difícil debido a que los protones metilénicos 3-H y 1'-H son diastereotópicos, pues en cada caso los dos protones metilénicos de cada grupo no puede interconvertirse mutuamente por ninguna operación de simetría y así son químicamente diferentes; en el caso de los protones 3-H la diferencia es más clara pues se refleja en la orientación pseudo axial o pseudo

ecuatorial que asumen estos protones en la conformación asociada a cada diastereoisómero. Para estos protones se obtienen dos señales, una para cada protón diastereotópico, en valores de desplazamiento químico levemente distintos pues poseen ambientes magnéticos ligeramente diferentes. Debido a que las 2-propiltetrahidrolepidinas están presentes en una mezcla de diastereoisómeros, todas las señales se duplican, manejando sin embargo posiciones similares. De este modo en los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HSQC, para cada diastereoisómero cada carbono diastereotópico correlacionará al tiempo con los dos protones diastereotópicos.

Figura 26. Ampliación en la región de campo alto del espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6**.



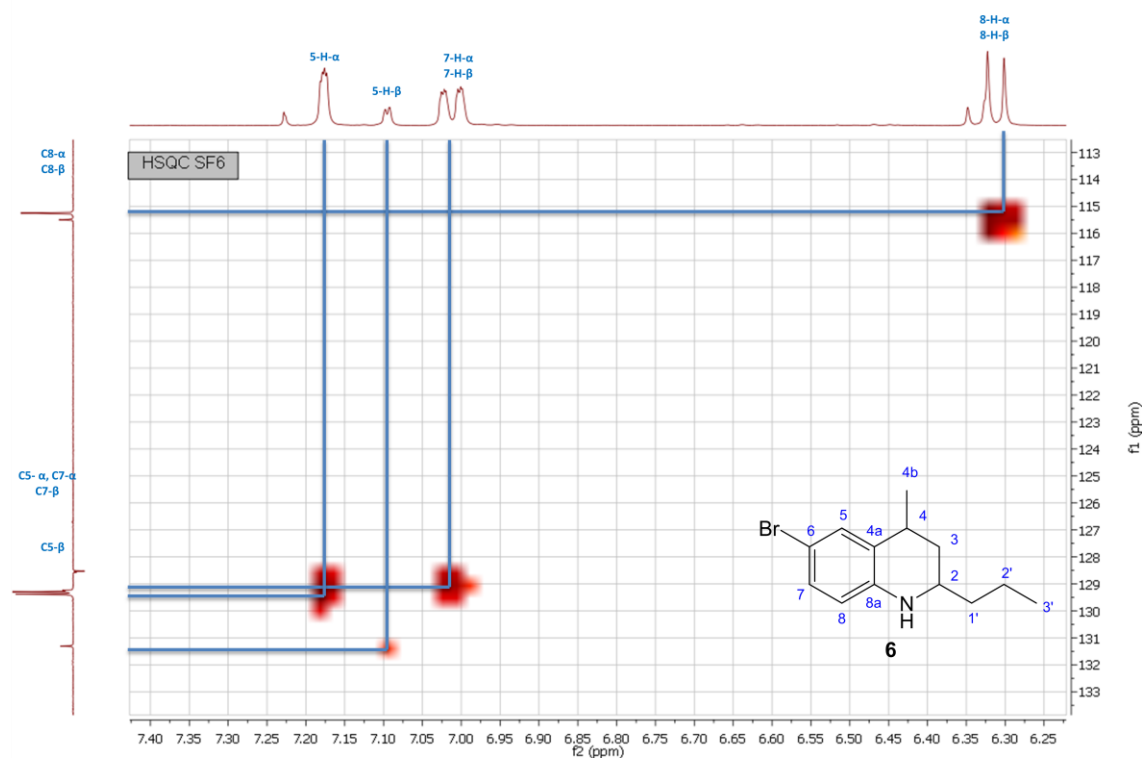
Como se aprecia en la Figura 26, es correcto afirmar que al poseer una mezcla de diastereoisómeros se van a presentar señales muy similares tanto en ^1H -RMN como en ^{13}C -APT-RMN. Esto se vislumbra fácilmente en la asignación de

las señales de los protones metínicos, 2-H, ubicados entre 3.1-3.4 ppm en el espectro de ^1H -RMN (Figura 23); 2-H- α se solapa con 2-H- β , generando un multiplete entre 3.21-3.33 ppm. Sin embargo, como se puede observar en el espectro HSQC (Figura 26), este multiplete correlaciona con dos señales de ^{13}C -APT-RMN al mismo tiempo, C2- α (51.42 ppm) como señal mayoritaria y C2- β (46.57 ppm) como señal minoritaria, ambos metínicos según su fase en APT. Un caso similar se observa en la correlación que existe entre los protones 4-H- α y 4-H- β y los carbonos C4- α y C4- β . Procediendo de un modo similar es posible realizar la asignación correcta de los protones metílicos 3^a-H y 4^b-H. De este modo, relacionando la fase y el tamaño de las señales de ^{13}C -APT-RMN y el área de las señales de ^1H -RMN es posible asignar cada una al diastereoisómero mayoritario α o al diastereoisómero minoritario β .

La asignación de los protones metilénicos con sus respectivos carbonos presenta un poco más de dificultad. 2^a-H- α y 2^a-H- β (m, 1.33-1.49 ppm) se solapan en ^1H -RMN, pero la señal de dicho multiplete correlaciona en HSQC con dos carbonos metilénicos a la vez según su fase en APT, C2^a- α (18.67 ppm) y C2^a- β (18.83 ppm) como se puede apreciar mediante la línea de color verde en la Figura 25. Sin embargo, el multiplete entre 1.33-1.49 ppm asociado con los protones 2^a-H integra para 3H, esto significa que otro carbono debe correlacionar con dicho multiplete, integrando para 1H. Esto se puede observar en el espectro de HSQC a través de la correlación resaltada por las líneas moradas, entre el multiplete 1.33-1.49 ppm y un carbono metilénico (según su fase en APT) en 39.02 ppm, asociado entonces con C1^a- α , mostrando que el multiplete integra también para los dos protones diastereotópicos en 1^a-H- α . Por su parte los dos protones diastereotópicos de 1^a-H- β (m, 1.53-1.69 ppm) se pueden identificar a través de un análisis del valor de su desplazamiento químico, de su multiplicidad y de su área relativa; su señal de ^1H -RMN acopla, como se ve claramente en el espectro de HSQC indicado con una línea morada, con C1^a- β (34.62 ppm), carbono metilénico según su fase en APT. Finalmente, como se indica en el espectro de HSQC en la Figura 25 a través de una línea roja, 3-H- α y 3-H- β se presentan como dos multipletes (m, 1.19-1.32 ppm; m, 1.88-1.97 ppm) que corresponden a la orientación pseudo axial o

pseudo ecuatorial, siendo así cada multiplete la mezcla de la señal de los dos diastereoisómeros para cada protón, acoplado así conjuntamente con los carbonos metilénicos C3- α (37.92 ppm) y con C3- β (38.79 ppm).

Figura 27. Ampliación en la región de campo bajo del espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6**.

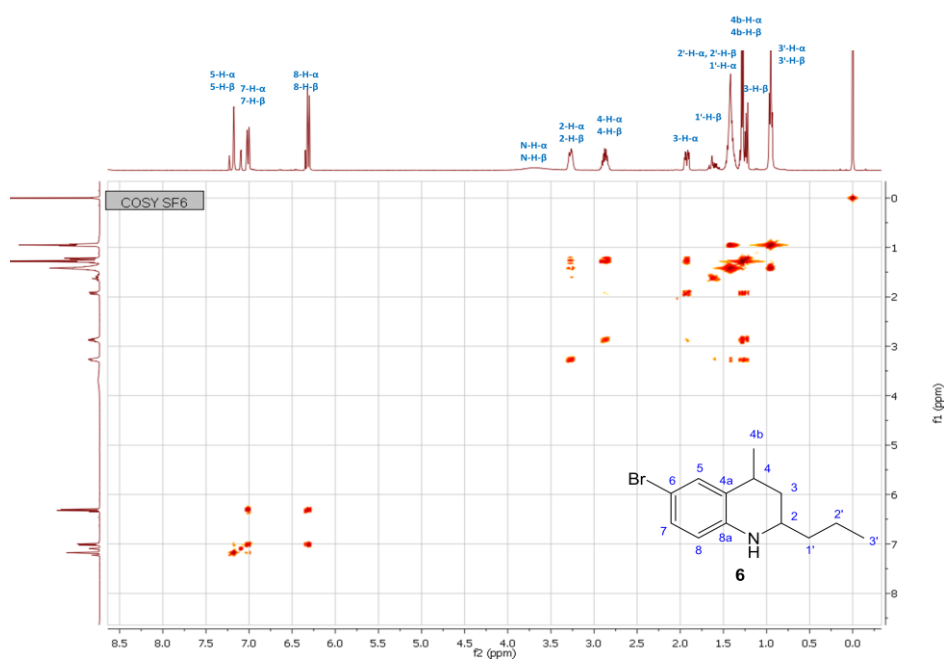


La asignación de las señales ubicadas a campo bajo de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6** (Figura 27) es mucha más sencilla, pues se limita a los tres protones metínicos del sistema aromático; 8-H- α y 8-H- β (m, 6.31-6.33 ppm) acoplan con dos carbonos metínicos C8a- α (143.67 ppm) y C8a- β (143.01 ppm), 7-H- α y 7-H- β (dd, 7.01 ppm) acoplan por su parte con C7- α (129.38 ppm) y C7- β (129.29 ppm) y finalmente 5-H- β (s, 7.09 ppm), y 5-H- α (s, 7.17 ppm) acoplan con C5- α (129.26 ppm) y C5- β (131.31 ppm) respectivamente. De este modo la asignación correcta para cada señal de ^1H -RMN y ^{13}C -APT-RMN para cada diastereoisómero ha sido realizada y discutida

y las consideraciones ya mencionadas respecto a la elucidación se aplicarán para cada compuesto que presente como base el sistema tetrahidrolepidínico en su estructura molecular.

Aun a pesar de manejar una mezcla diastereomérica es posible sustentar de un modo más conciso la estructura y la asignación propuesta mediante un análisis final de los espectros de correlación homonuclear COSY de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina (Figura 28), puesto que a través de este experimento bidimensional es posible saber la conectividad en una estructura molecular determinada por el acoplamiento spin-spin que se presente entre dos protones cercanos.

Figura 28. Espectro de correlación homonuclear COSY de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6**.



De un modo similar al análisis presentado para el espectro de HSQC, se requiere una ampliación de las regiones de campo bajo y campo alto en el

espectro de COSY (Figura 28) para poder realizar una asignación fiable de las señales que demuestran la correlación spin-spin entre protones adyacentes.

Para la región de campo alto (Figura 29) se puede apreciar que los protones metínicos 2-H- α y 2-H- β correlacionan a través de acople spin-spin con 1'-H- α , 1'-H- β , 3-H- α y 3-H- β , como se indica a través de las líneas de color azul; por otra parte 4-H- α y 4-H- β solamente acoplan con los multipletes de los protones pseudo axiales y pseudo ecuatoriales de 3-H- α y 3-H- β , junto con 4b-H- α , y 4b-H- β , como indican las líneas de color rojo. Se presentan además los acoples entre el protón pseudo axial y el protón pseudo ecuatorial en 3-H- α y 3-H- β mediante la línea de color verde. Finalmente, para la región de campo bajo (Figura 30) solo se observan dos acoplamiento, uno fuerte entre los protones 7-H y 8-H al ser estos adyacentes entre sí, y uno débil entre 5-H y 7-H; no se presenta acoplamiento alguno entre 5-H y 8-H como cabría de esperar debido a su alejada ubicación. De este modo irrefutable quedan asignadas correctamente todas las señales de ^1H -RMN y ^{13}C -APT-RMN.

Figura 29. Ampliación en la región de campo alto del espectro de correlación homonuclear COSY de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6**.

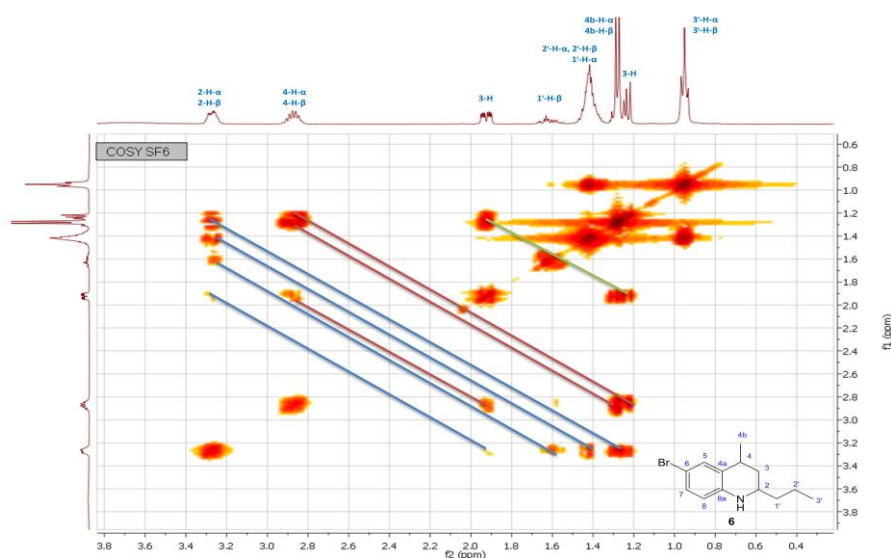


Figura 30. Ampliación en la región de campo alto del espectro de correlación homonuclear COSY de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **6**.

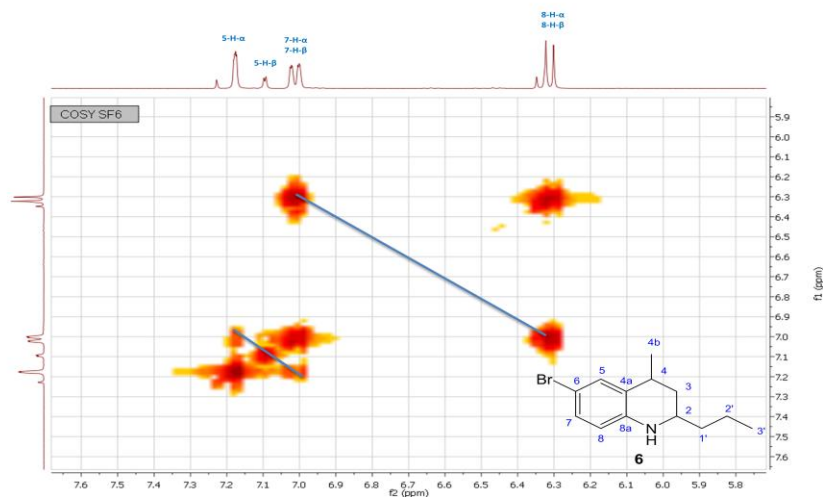


Tabla 7. Señales de resonancia magnética nuclear de protones ^1H -RMN de las 2-propiltetrahidrolepidinas **6** y **7**.

Protones	Datos de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])	
	2-propiltetrahidrolepidinas (6,7)	
	6	7
3'-H- α	0.95, t, $J = 7.0$	0.94, t, $J = 6.7$
3'-H- β	0.95, t, $J = 7.0$	0.94, t, $J = 6.7$
3-H- α y 3-H- β	1.19-1.32, m; 1.88-1.97, m	1.27-1.35, m; 1.88-1.98, m
4b-H- β	1.22, d, $J = 7.1$	1.25, d, $J = 7.3$
4b-H- α	1.27, m	1.29, d $J = 6.7$
1'-H- α	1.33-1.49, m	1.35-1.50, m
1'-H- β	1.53-1.69, m	1.60-1.69, m
2'-H- β	1.33-1.49, m	1.35-1.50, m
2'-H- α	1.33-1.49, m	1.35-1.50, m
4-H- α	2.86, oc, $J = 6.1$	2.90, oc, $J = 6.1$
4-H- β	2.86, oc, $J = 6.1$	2.90, oc, $J = 6.1$
2-H- β	3.21-3.33, m	3.18-3.30, m
2-H- α	3.21-3.33, m	3.18-3.30, m

NH- α	3.67, s	3.41, s
NH- β	3.67, s	3.41, s
8-H- α	6.31, d, $J = 8.5$	6.39, d, $J = 8.0$
8-H- β	6.31, d, $J = 8.6$	6.41, d, $J = 8.0$
7-H- α	7.01, dd, $J = 8.5, 2.2$	6.77, d, $J = 7.9$
7-H- β	7.01 dd, $J = 8.5, 2.2$	6.77, d, $J = 7.9$
5-H- β	7.09, s	6.83, s
5-H- α	7.17, s	6.93, s
6a-H- α	---	2.20, s
6a-H- β	---	2.21, s

Tabla 8. Señales de resonancia magnética nuclear ^{13}C -APT-RMN de las 2-propiltetrahidrolepidinas **6** y **7**.

<u>Carbonos</u>	<i>Datos de ^{13}C-APT-RMN (CDCl_3, 100 MHz) δ(ppm)</i>	
	2-propiltetrahidrolepidinas (6,7)	
	6	7
C3'- α	14.17	14.24
C3'- β	14.17	14.24
C2'- β	18.83	18.91
C2'- α	18.67	18.75
C4b- β	24.25	24.67
C4b- α	20.04	20.46
C4- α	30.75	30.78
C4- β	29.83	29.91
C1'- α	39.02	39.22
C1'- β	34.62	35.45
C3- β	38.79	38.97
C3- α	37.92	38.87
C2- β	46.57	46.71
C2- α	51.42	51.65
C6- α	108.50	126.65
C6- β	108.06	126.73
C8- α	115.25	114.18
C8- β	115.49	114.30
C4a- α	128.53	126.29
C4a- β	128.58	126.0
C7- α	129.38	127.23
C7- β	129.29	127.41

C5-β	131.31	129.52
C5-α	129.26	127.29
C6a-α	---	20.47
C6a-β	---	20.47

5.3. Síntesis de *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas a través de la acetilación de 4-*N*-arilamino-1-heptenos mediante el uso de anhídrido acético

La obtención de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas puede ser realizada a través de la nitración de *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas y estas últimas pueden sintetizarse a través de la acetilación de tetrahidrolepidinas o mediante la ciclación tipo Friedel-Crafts de *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas. Para poder evaluar cuál ruta sintética es mejor se procedió con la acetilación de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos usando anhídrido acético para la obtención de los *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas **8** y **9**.

La reacción de acetilación se desarrolló de un modo sencillo al disolver en anhídrido acético el respectivo 4-*N*-arilamino-1-hepteno y posteriormente someter la mezcla de reacción a calentamiento a 140 °C, con agitación constante y en atmósfera inerte por 3 horas. La acetilación es una reacción sencilla en el sentido de que si no existe un impedimento estérico entonces la inclusión del grupo acetilo procede fácilmente sin la generación de productos secundarios, siempre y cuando por supuesto no exista otro centro nucleofílico en la molécula que pueda ser acetilado. De un modo general todas las reacciones de acetilación implementadas sobre los 4-*N*-arilamino-1-heptenos (**2**, **4**) presentaban un consumo completo del reactivo y la generación de una sola mancha en cromatografía en capa fina asociada con el producto esperado.

El único subproducto obtenido fue un compuesto altamente apolar, presumiblemente un hidrocarburo de alto peso molecular, pues presentaba un espectro de infrarrojo muy similar al subproducto obtenido en la ciclación de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos (Figura 19); sin embargo, el porcentaje de este

compuesto apolar obtenido respecto al *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas (**8**, **9**) de interés es ligeramente mayor que el obtenido en la ciclación tipo Friedel-Crafts de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos, posiblemente debido a que la formación de estos subproductos apolares se da a través de una ruptura térmica de los compuestos de interés, de modo tal que debido a la mayor temperatura implicada en la acetilación se favorece más dicha ruptura térmica.

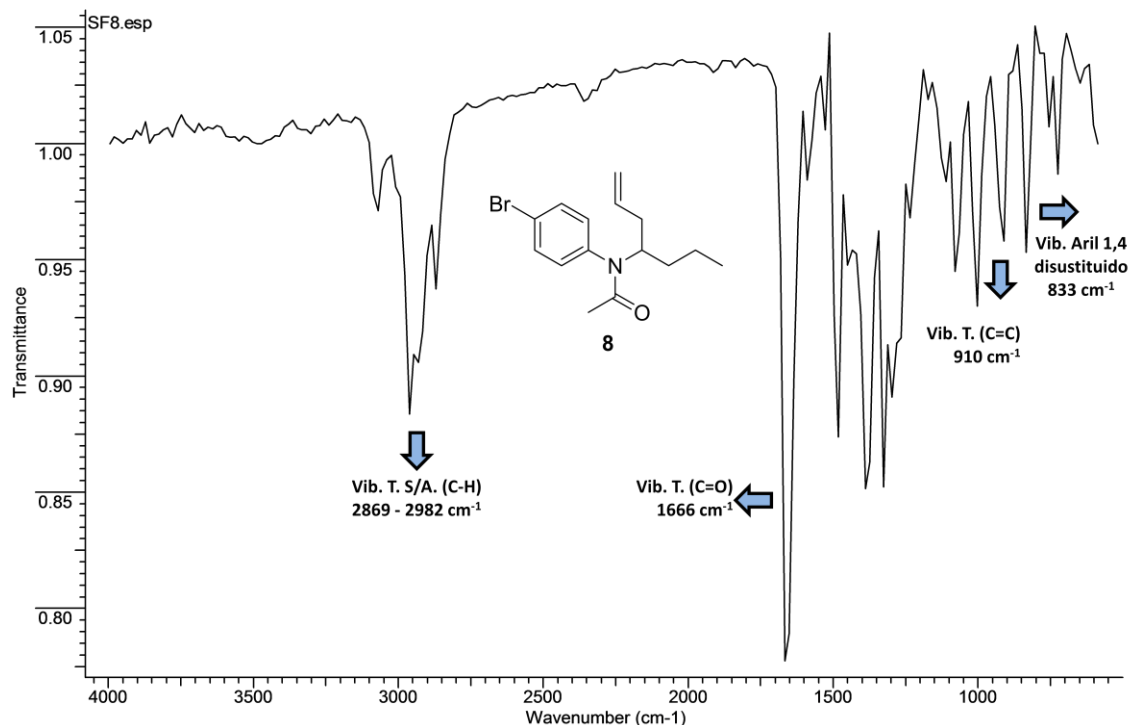
Tabla 9. *N*-acetil-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas (**8,9**) obtenidas mediante la acetilación en anhídrido acético de 4-*N*-arilamino-1-heptenos.

Compuesto	R	PM (g/mol)	Rendimiento (%)	Aspecto físico
8	Br	310.23	86	Líquido rojo oscuro
9	Me	245.36	79	Líquido rojo oscuro

Las *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas obtenidas solamente poseen un centro quiral, por lo que los compuestos están presentes como una mezcla de enantiómeros,. Así, las propiedades físicas y químicas de los enantiómeros son iguales, por lo que por métodos convencionales no es posible la separación de estos; debido entonces a que se maneja una mezcla de enantiómeros las señales que generen cada uno de los enantiómeros serán exactamente las mismas en CG-EM, y en RMN.

Tras el respectivo tratamiento de neutralización de la mezcla de reacción hasta alcanzar un pH neutro y la posterior extracción y purificación de la masa de reacción, se realizó la caracterización instrumental mediante las técnicas analíticas disponibles. De este modo se presenta como ejemplo el espectro de infrarrojo del *N*-(4-bromofenil)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **8** (Figura 31).

Figura 31. Espectro de infrarrojo de la *N*-(4-bromofenil)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **8**.

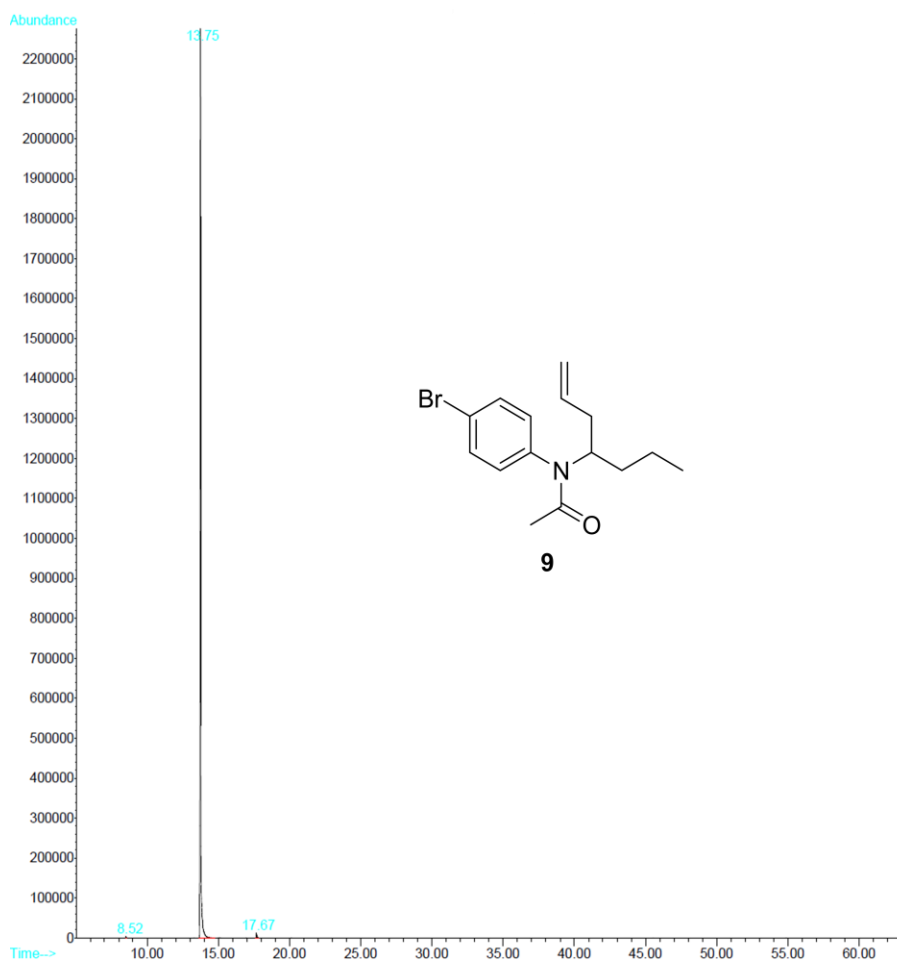


Comparando el espectro de infrarrojo de los productos acetilados con los espectros de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos de partida se destacan características importantes, como la pérdida de la señal de flexión N-H entre 3000-3400 cm⁻¹ debido a la funcionalización del grupo amino con el grupo acetilo, en consecuencia se presenta la vibración de tensión del enlace C=O (1666 cm⁻¹) característico del grupo carbonilo; además se observa la presencia de la banda atribuida a la vibración de tensión del enlace C=C (910 cm⁻¹) característica de la función alqueno presente tanto en los productos obtenidos como en los 4-*N*-arilamino-1-heptenos de partida

Tabla 10. Características espectrales IR de las *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas **8** y **9**.

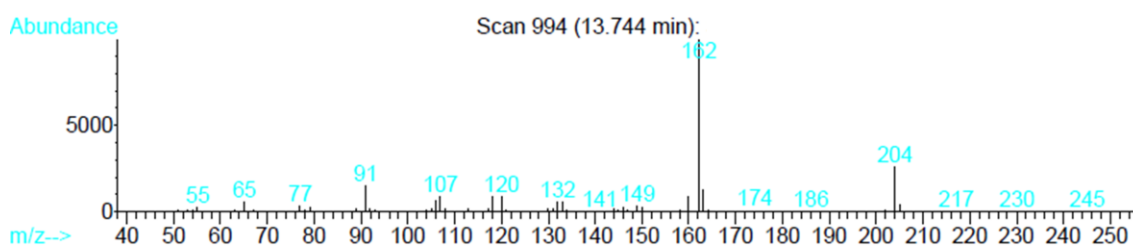
Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)			
	Vib. T. (S/A) C-H	Vib. T. C=O	Vib. T. C=C	Aril 1,4-disustituido
8	2869-2982	1666	910	833
9	2958-2930	1714	916	823

Figura 32. Cromatograma del *N*-(*p*-toluil)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **9**.



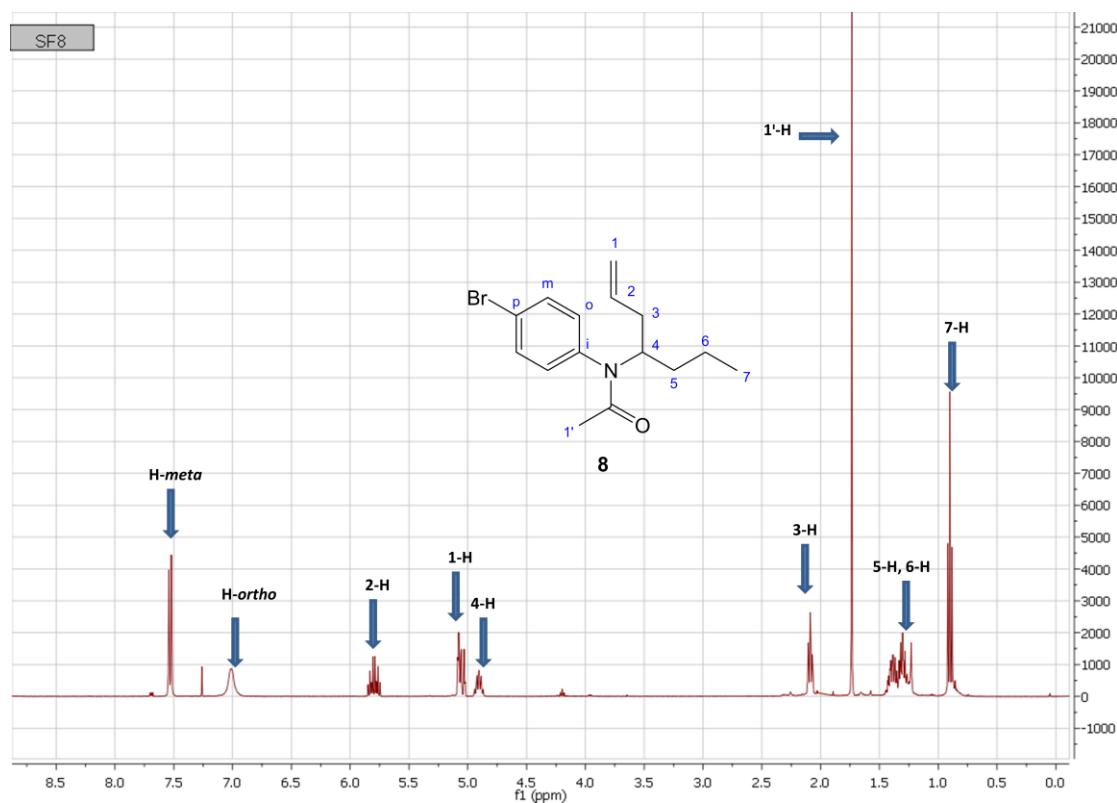
Debido a la similitud estructural con los 4-*N*-arilamino-1-heptenos, los fragmentogramas obtenidos mediante CG-EM de la *N*-(*p*-toluil)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **9** presenta las mismas pérdidas características de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos. Como ejemplo se presenta el fragmentograma del compuesto **9** (Figura 33), destacándose la escasa abundancia del ión molecular [M⁺] que se presenta con el valor esperado de $m/z = 245$, la rápida liberación de energía a través de fragmentaciones que generen especies estables presumiblemente es la causa del poco tiempo de vida del ión molecular, entre las que resalta la pérdida del fragmento alílico, generando un ión [M⁺ - 41] en $m/z = 204$. Por otra parte el ión pico base [M⁺ - 85] en $m/z = 162$ se puede atribuir a la pérdida del fragmento alílico junto con el grupo acetilo o la cadena propílica.

Figura 33. Fragmentograma de la *N*-(*p*-toluil)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **9**.



La corroboración de la identidad molecular del producto obtenido se realizó finalmente mediante el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear mono y bidimensional. Como ejemplo se muestra el espectro de ¹H-RMN de la *N*-(4-bromofenil)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **8** (Figura 34).

Figura 34. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del *N*-(4-bromofenil)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **8**.



Como se puede apreciar a campo alto aparecen las señales del protón metílico 7-H (t, 0.90 ppm), seguido de un multiplete que integra para los protones metilénicos 5-H y 6-H (m, 1.19 - 1.34 ppm) luego aparece un singulete de los protones metilénicos 1'-H (s, 1.73 ppm) del grupo acetilo y las señales asociadas a los protones metilénicos 3-H (t, 2.08 ppm). A valor de campo más bajo se puede apreciar un multiplete para el protón 4-H (p, 4.90 ppm), seguido de otro multiplete asociado con los dos protones metilénicos 1-H (m, 5.04 – 5.09 ppm) y un multiplete del protón metínico 2-H (m, 5.80) del mismo alqueno. Finalmente las señales ubicadas a campo bajo integran para los protones del anillo aromático, siendo estos los protones ubicados en las posiciones *orto* del anillo (d, 7.01 ppm) y las señales de los protones ubicados en la posición *meta* del sistema conjugado (d, 7.53 ppm). Por supuesto, al ser un producto

presentan las respectivas señales de los carbonos del sistema aromático, que debido a la simetría que presenta el sistema solo genera 4 señales, C-*orto* (132.24 ppm), C-*meta* (133.21 ppm), C-*para* (122.92 ppm) y C-*ipso* (139.18 ppm). También a campo bajo se presentan las señales generadas por los carbonos C1 (117.71 ppm) y C2 (136.44 ppm) del alqueno en el fragmento alílico. Finalmente la señal reportada en el campo más bajo es la asociada al carbono carbonílico C=O (171.28 ppm) pues la electrodeficiencia que cae sobre el carbono debido a la atracción electrónica que ejerce el oxígeno aumenta el valor del campo efectivo que se aplica sobre el carbono.

La correcta asignación de las señales obtenidas en ^1H -RMN y ^{13}C -APT-RMN se corroboró mediante el análisis del espectro de correlación heteronuclear, HSQC (Figura 36), obteniendo una correlación correcta de todas las señales. Se resaltan las correlaciones de 1-H y C1, junto con 2-H y C2, puesto que al manejar valores de desplazamiento químico en campo bajo es sencillo confundir las señales con las reportadas por el anillo aromático; además, aunque se reporta la señal de H-*orto* en el desplazamiento químico esperado, esta señal aparece como un singulete cuando se espera un doblete y su señal correspondiente en ^{13}C -APT-RMN, C-*orto*, maneja una baja proporción con respecto a la señal de C-*meta*.

Figura 36. Espectro de correlación heteronuclear, HSQC de la *N*-(4-bromofenil)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **8**.

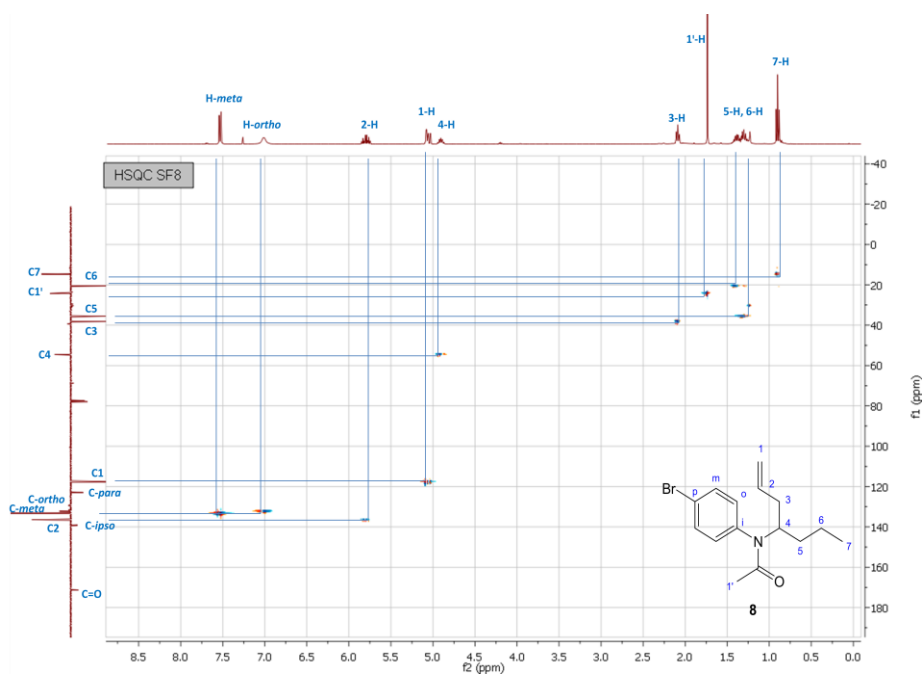
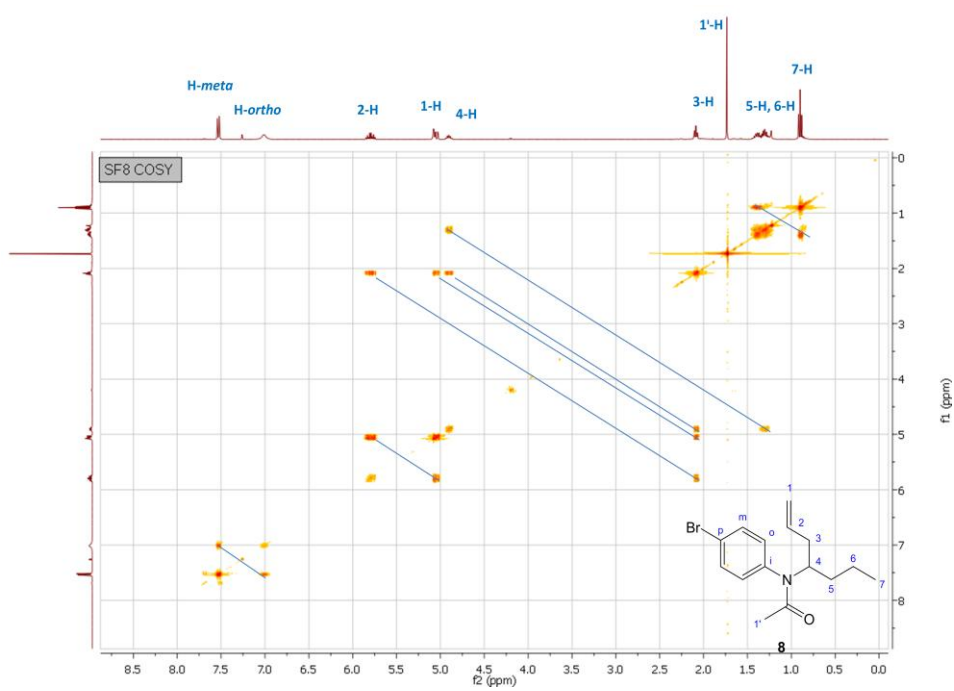


Figura 37. Espectro de correlación homonuclear, COSY, de la *N*-(4-bromofenil)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **8**.



También se incluye como parte de la elucidación estructural de los productos acetilados obtenidos el espectro de correlación homonuclear, COSY, de la *N*-(4-bromofenil)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **8** (Figura 37) donde es claro, a través de la correlaciones obtenidas por el acople spin-spin, que la conectividad del producto acetilado es la esperada; se resaltan las señales de correlación de 7-H con 5-H y 6-H, 5-H y 6-H con 4-H, 4-H con 3-H, 3-H con 1-H y 2-H, 2-H con 1-H, y H-*orto* con H-*meta*. Es interesante la presencia de la señal de correlación entre 3-H y 1-H, pues aunque se encuentra a cuatro enlaces de distancia, existe acople spin-spin de estos dos protones como cabe esperar para los hidrógenos presentes en el carbono α a la función alqueno.

Tabla 11. Señales de resonancia magnética nuclear de protones ^1H -RMN de las *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas **8** y **9**.

Comp.	Datos de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])										
	7-H	6-H	5-H	4-H	3-H	2-H	1-H	H- <i>ortho</i>	H- <i>meta</i>	Me-C=O	Me-C _{para}
8	0.90, t, J = 6.9	1.19-1.34, m	1.19-1.34, m	4.90, p, J = 6.9	2.08, t, J = 6.9	5.80, J = 17.1, 10.6, 6.9, 6.5	5.04-5.09, m	7.01-7.03, m	7.53, d, J = 8.8	1.73, s	---
9	0.92	1.33, c.t., J = 7.6, 6.6	1.42, h, J = 7.5	4.9, p, J = 6.9	2.02-2.21, m	5.84, m, J = 16.4, 9.9, 7.0, 6.4	5.02-5.11, m	7.02, s	7.20, d, J = 8.3	1.75, s	2.39, s

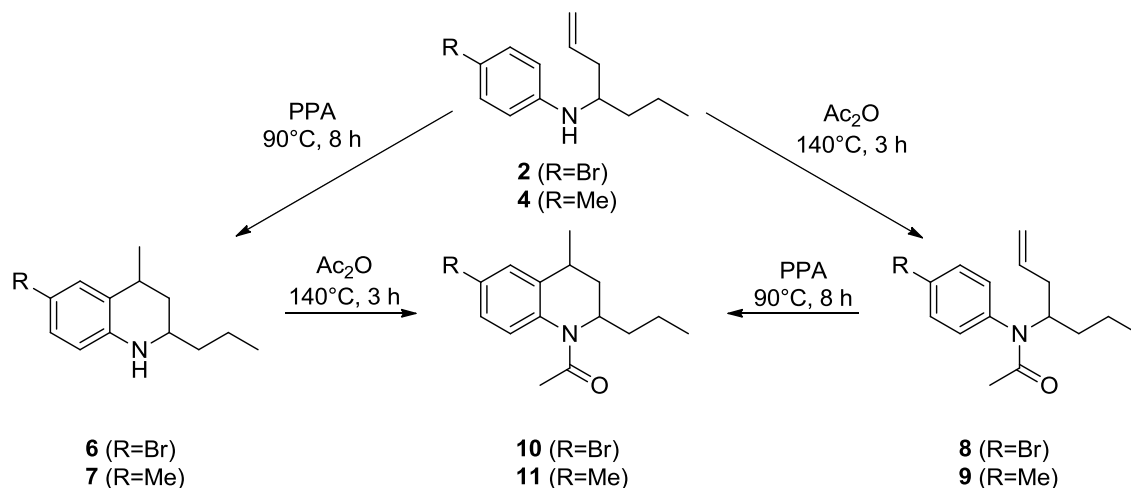
Tabla 12. Señales de resonancia magnética nuclear de carbonos ^{13}C -APT-RMN de las *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas **8** y **9**.

Comp	Datos de ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm)												
	C7	C6	C5	C4	C3	C2	C1	C-ortho	C-meta	C-para	C-ipso	C=O	C1'
8	14.66	20.51	35.5	54.57	38.19	132.24	117.71	133.21	136.44	122.92	139.18	171.28	24.26
9	14.07	19.90	34.86	53.69	37.7	136.07	116.77	129.67	129.90	136.66	138.12	171.13	23.55

5.4. Síntesis de *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas mediante la acetilación de 2-propiltetrahidrolepidinas en anhídrido acético, y a través de la ciclación tipo Friedel-Crafts de *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas.

Las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas (**10**, **11**), precursores de los productos finales de interés, pueden ser obtenidas por dos metodologías diferentes, con una eficiencia similar; se puede implementar la ciclación tipo Friedel-Crafts de las *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas (**8**, **9**) usando ácido polifosfórico como catalizador de la reacción, o también se puede realizar una acetilación de las 2-propiltetrahidrolepidinas (**6**, **7**) en anhídrido acético. La similitud de las condiciones de reacción, en términos de temperatura y pH, no permite esclarecer fácilmente cuál metodología debe ser implementada para obtener el máximo rendimiento en una síntesis lineal. De modo tal que fue menester preparar las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas por las dos rutas y cuidadosamente verificar el rendimiento obtenido y los posibles productos secundarios generados a fin de establecer cuál procedimiento era el más adecuado. A continuación se presentan las dos rutas enunciadas para la obtención de *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas (Esquema 13).

Esquema 13. Síntesis de *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas mediante la ciclación tipo Friedel-Crafts de *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas y a través de la acetilación de 2-propiltetrahidrolepidinas.



La acetilación de las 2-propiltetrahidrolepidinas (**6**, **7**) se realizó de un modo análogo al procedimiento implementado en la síntesis de las *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas (**8**, **9**) a partir de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos (**2**, **4**) disolviendo inicialmente el precursor en anhídrido acético, usando así a este como medio de reacción y como agente acetilante; posteriormente, manteniendo agitación constante y una atmósfera inerte en el reactor, se sometió el sistema a un calentamiento a 140 °C por 3 horas, momento en el cual tras verificar el consumo completo de la 2-propiltetrahidrolepidina mediante cromatografía en capa fina y cromatografía de gases, se procedió con la neutralización de la mezcla de reacción mediante la adición de K₂CO₃ hasta un pH neutro y posteriormente NaOH en solución hasta pH = 12. Tras el procedimiento habitual de extracción y purificación por cromatografía en columna, se realizó la caracterización de las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas obtenidas a través de las técnicas instrumentales disponibles.

La ciclación tipo Friedel-Crafts de las *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas (**8**, **9**) se realizó siguiendo el procedimiento desarrollado en la síntesis de las 2-propiltetrahidrolepidinas (**6**, **7**) a partir de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos (**2**, **4**); que involucra en un inicio la disolución de los precursores en la mínima cantidad posible de cloroformo, para posteriormente añadir la mezcla en frío sobre el ácido polifosfórico previamente adicionado en el reactor; posteriormente se procede con un calentamiento lento hasta 90 °C manteniendo al inicio una agitación leve y, una vez la mezcla pierde viscosidad a mayor temperatura, se procede a mantener el reactor en atmósfera inerte con agitación constante por 8 horas. Una vez se verificó el consumo completo del reactivo a través de cromatografía en capa delgada y cromatografía de gases, se procedió con el procedimiento habitual de neutralización, extracción y purificación de la mezcla de reacción, y finalmente la caracterización de los productos obtenidos por las técnicas instrumentales disponibles.

Tabla 13. *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas (**10,11**) obtenidas mediante la ciclación tipo Friedel-Crafts de *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas y a través de la acetilación de 2-propiltetrahidrolepidinas

Compuesto	R	PM (g/mol)	Rendimiento por ciclación Friedel-Crafts(%)	Rendimiento por acetilación (%)	Aspecto físico
10	Br	310.23	92	99	Líquido naranja oscuro viscoso
11	Me	245.36	89	99	Líquido naranja viscoso

De este modo puede parecer que la acetilación de las 2-propiltetrahidrolepidinas (**6**, **7**), conduce a los mayores rendimientos, sin embargo, se deben considerar las reacciones involucradas en la preparación

de los precursores para poder determinar cuál ruta sintética es más eficaz en términos de rendimiento y de ausencia de productos secundarios.

Así, se vislumbra que la ciclación de las *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas (**8**, **9**) produce rendimientos similares a los obtenidos en la síntesis de las 2-propiltetrahidrolepidinas (**6**, **7**), alrededor de 89-91 %, pero su síntesis a través de la acetilación de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos (**2**, **4**) conduce a rendimientos de 79-86 %. En contraste, la acetilación de las 2-propiltetrahidrolepidinas (**6**, **7**) genera un rendimiento prácticamente cuantitativo 99 % y su síntesis a partir de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos (**2**, **4**) reporta rendimientos del 89 %. Es claro de este modo que realizar primero la acetilación de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos y posteriormente ciclarlos genera los rendimientos más bajos; se puede explicar esto debido a la mayor libertad conformacional que presentan los 4-*N*-arilamino-1-heptenos respecto a sus derivados ciclados, las 2-propiltetrahidrolepidinas, lo que podría facilitar una ruptura térmica de la cadena heptenólica, pues como se ha mostrado anteriormente tanto en la acetilación como en la ciclación de 4-*N*-arilamino-1-heptenos, se producen hidrocarburos de alto peso molecular totalmente saturados según su espectro de infrarrojo (Figura 19).

Así, se consideró más conveniente realizar en un inicio la ciclación de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos (**2**, **4**), restringiendo la libertad conformacional del sistema molecular, y posteriormente realizar la acetilación de las 2-propiltetrahidrolepidinas (**6**, **7**) obtenidas, produciendo así las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas (**10**, **11**) de interés.

La caracterización instrumental se inició con el análisis de los respectivos espectros de infrarrojo; como ejemplo se muestra el espectro de la *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **11** (Figura 38).

Figura 38. Espectro de infrarrojo de la *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **11**.

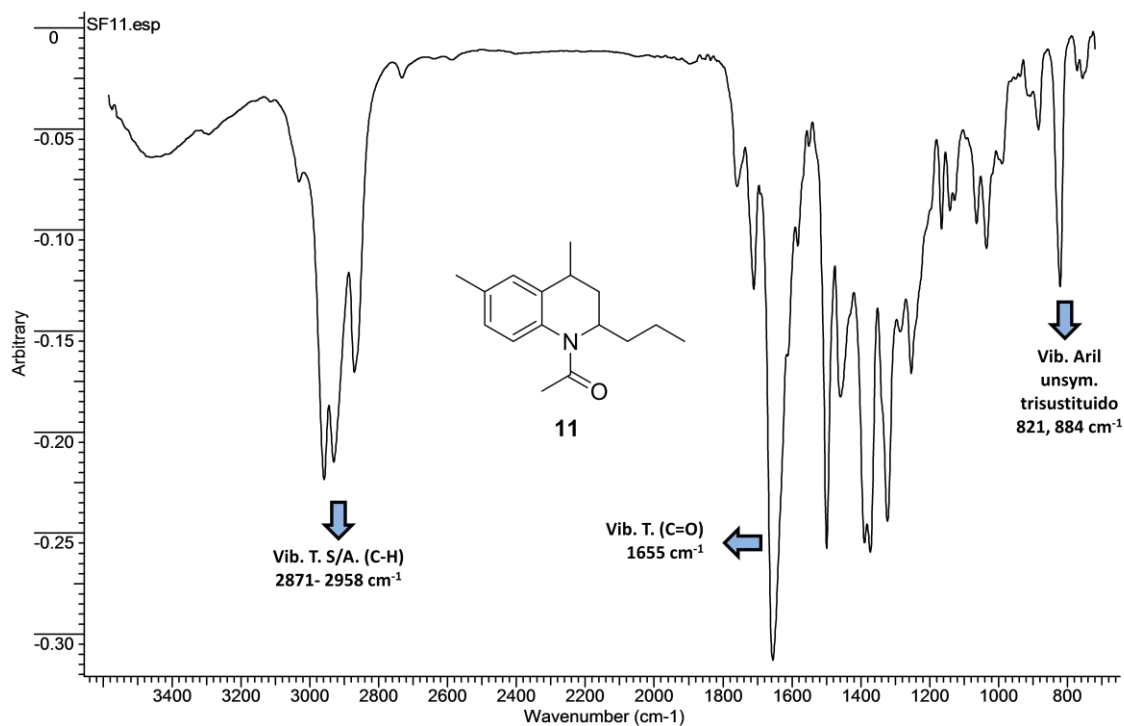


Tabla 14. Características espectrales IR de las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas (**10**, **11**).

Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)	
	Vib. T. (C=O)	Vib. T. aril trisustituido asimétrico
10	1650	817, 879
11	1653	821, 881

El espectro presentado debe presentar una alta similitud con los reportados por las 2-propiltetrahidrolepidinas y lógicamente las diferencias deben radicar en el efecto que tiene la acetilación de la amina secundaria endocíclica; de este modo, comparando el espectro de la 6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **7** (Figura 20) con el de la *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina (Figura 38) resalta la pérdida de la aguda señal característica de las aminas secundarias, que en el espectro del compuesto **7** se presenta en 3397 cm^{-1} ; esto es claramente debido a la acetilación que se realizó sobre la función amina, así se entiende la marcada señal que presenta el compuesto **11** en 1655 cm^{-1} , producto de la vibración de tensión del enlace C=O característico del grupo carbonilo. Como se está manejando un producto ciclado no debe presentarse la señal característica de la función alqueno del fragmento alílico presente en los 4-*N*-arilamino-1-heptenos entre $905\text{-}915\text{ cm}^{-1}$; claramente en el espectro del compuesto **11** no se presenta esta señal. Por último, se presentan las señales características de los anillos aromáticos asimétricos trisustituídos en 821 y 884 cm^{-1} .

Después de comprobar una alta pureza de la muestra mediante cromatografía de gases y cromatografía en capa fina, se realizaron análisis mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM); a continuación se presenta el cromatograma de la *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina (Figura 39). Como es de esperar el compuesto **11** debe existir como una mezcla de diastereoisómeros cuya relación cuantitativa es de 9 a 1.

Figura 39. Cromatograma de la *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **11**.

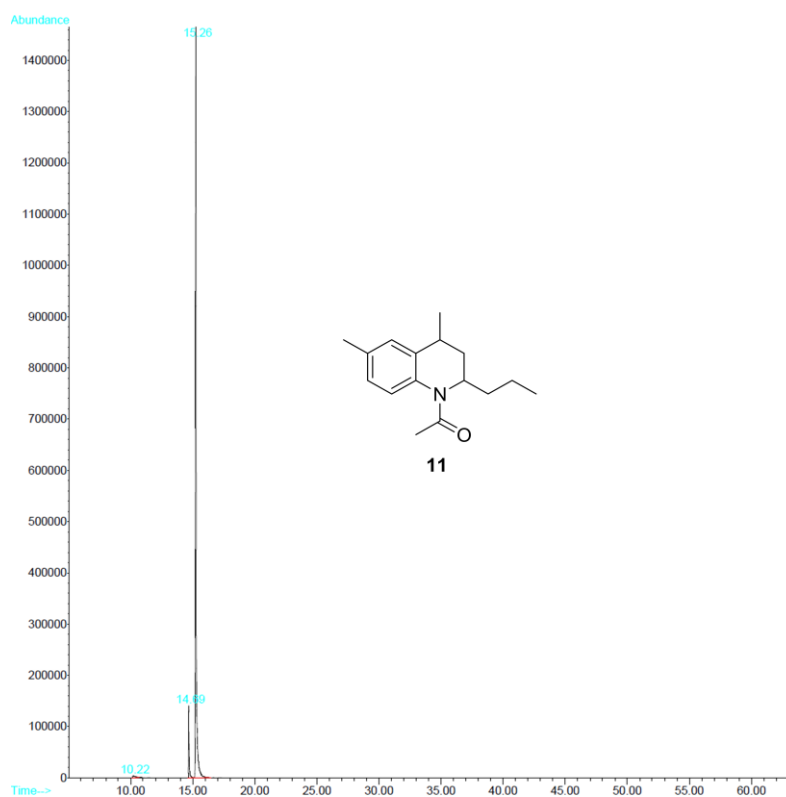
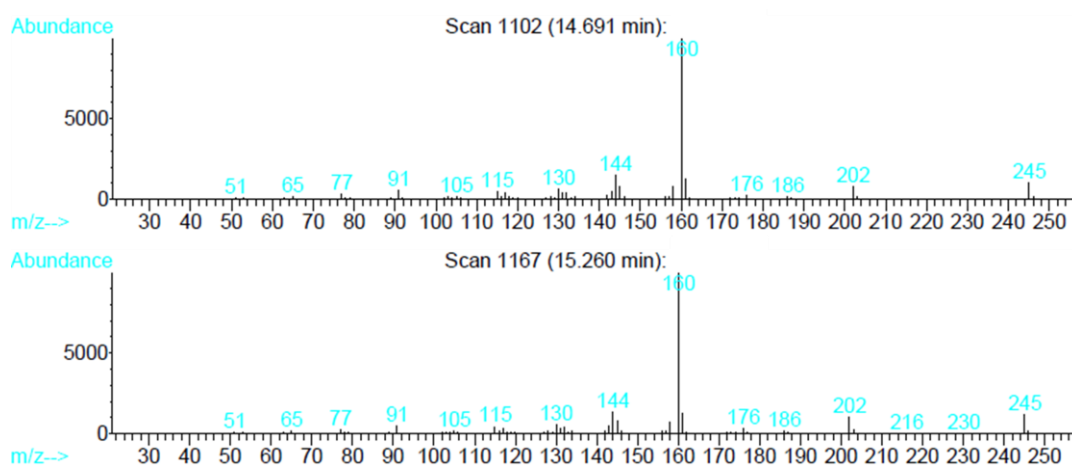


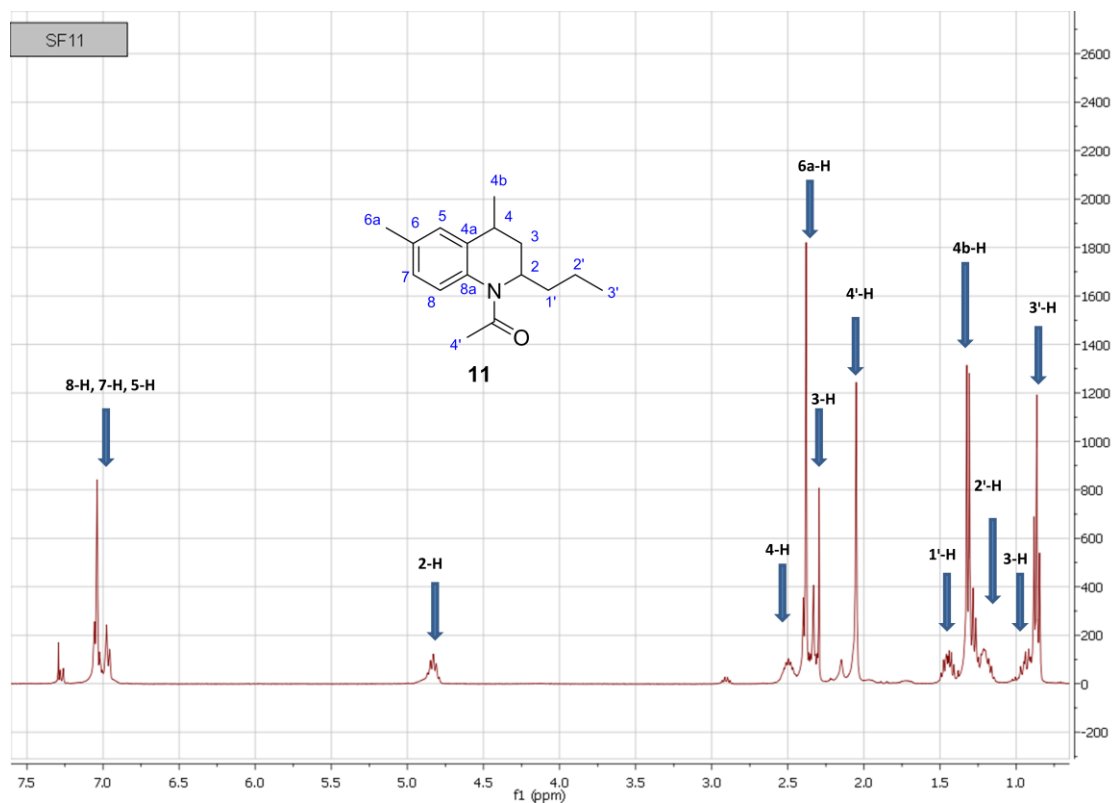
Figura 40. Fragmentogramas de los dos estereoisómeros de la *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **11**.



Se muestran los fragmentogramas obtenidos para cada uno de los diastereoisómeros (Figura 40) anteriormente mencionados, apreciándose la total semejanza que presentan, ya sea en las señales ubicadas en la misma relación masa-carga m/z , o los mismos valores de abundancia de los iones reportados. Así, se distingue el ion molecular $[M^+]$ en $m/z = 245$ acorde con la masa calculada del compuesto **11**, un ion en $m/z = 202$ correspondiente a un ion $[M^+-43]$, posiblemente por la pérdida de la cadena propílica o la fragmentación del grupo acetilo. El ión pico de base $[M^+-85]$ aparece en $m/z = 160$ producto de la pérdida simultánea del grupo acetilo y la cadena propílica.

Cabe resaltar que el ión molecular registrado para la *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **11** (Figura 40) presenta una abundancia considerablemente mayor al ión molecular que presenta su precursor previo a la ciclación tipo Friedel-Crafts, la *N*-(*p*-toluil)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **9** (Figura 33). Esto permite suponer que el tiempo de vida del ión molecular en el compuesto **11** es mayor que el del compuesto **9** y esto implícitamente implica que la estructura condensada de **11** es más estable; dicho de otro modo, las *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas tienen una estructura más fácilmente fragmentable. Esto concuerda con la suposición de que la acetilación de 4-*N*-arilamino-1-heptenos conduce a una mayor formación de hidrocarburos como subproductos; de este modo es preferible someter los productos ciclados a las condiciones de acetilación puesto que la restricción que presentan en su estructura molecular favorece la estabilidad en esta, previniendo la fragmentación de la misma y la formación de productos secundarios.

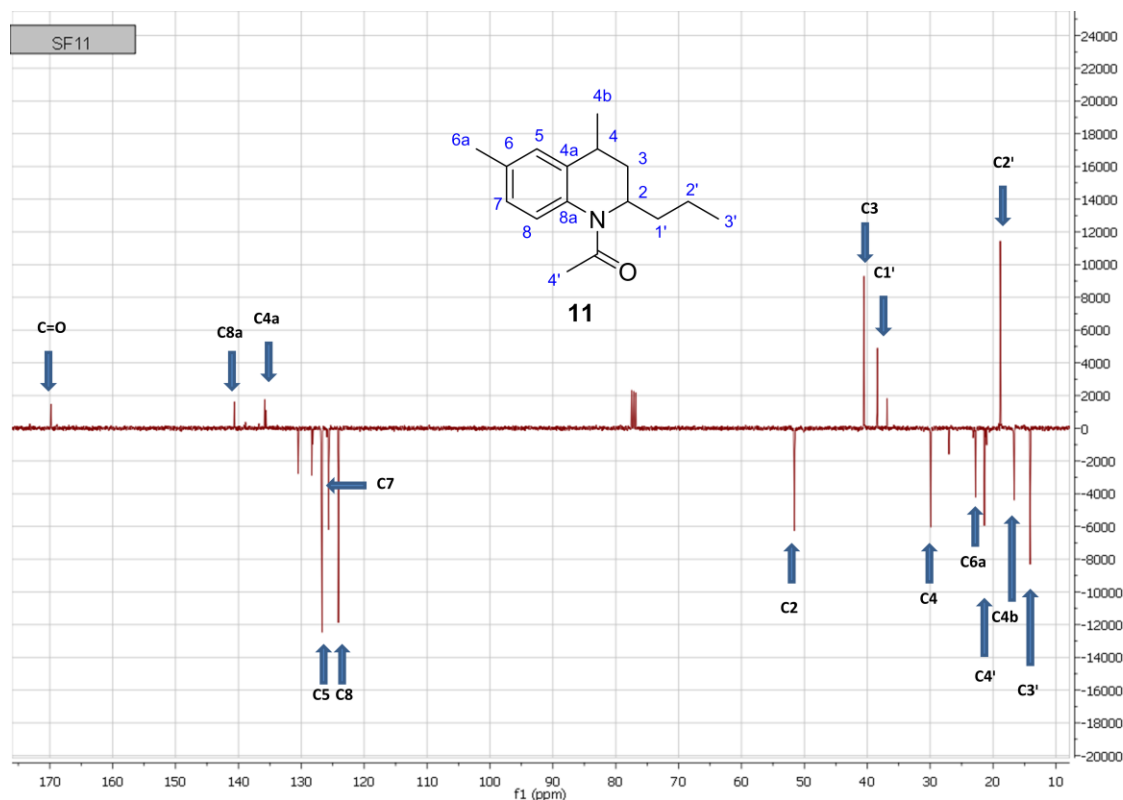
Figura 41. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **11**.



La elucidación estructural termina con el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear como método de verificación de la estructura molecular esperada. Como ejemplo se presenta a continuación el espectro ^1H -RMN, de la *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **11** (Figura 41).

A campo alto se pueden apreciar las señales de los protones metílicos $3'\text{-H}$ (t, 0.86 ppm), 4b-H (d, 1.31 ppm), $4'\text{-H}$ (s, 2.05 ppm) y 6a-H (s, 2.38 ppm), junto con las presentadas por los protones metilénicos 3-H (m, 0.90-0.99 ppm; m, 2.27-2.41 ppm), $2'\text{-H}$ (m, 1.24-1.37 ppm) y $1'\text{-H}$ (m, 1.39-1.52 ppm), y el protón metínico 4-H (m, 2.43-2.58 ppm) a campo bajo se presenta la señal del protón metínico 2-H (m, 4.75-5.00 ppm) y las tres señales de los protones aromáticos 5-H , 7-H y 8-H (m, 6.91-7.10 ppm).

Figura 42. Espectro de ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **11**.



El análisis estructural incluyó el estudio del espectro de ^{13}C -APT-RMN de la *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **11** (Figura 42), en el que se puede apreciar a campo alto las señales de los carbonos metílicos C3' (14.08 ppm), C4b (16.62 ppm), C4' (21.37 ppm) y C6a (22.78 ppm), además de las señales asociadas a los carbonos metilénicos C2' (18.86 ppm), C1' (38.39 ppm), C3 (40.54 ppm), y los carbonos metínicos C4 (29.91 ppm) y C2 (51.57 ppm). A valores de campo bajo se presentan las señales correspondientes a los carbonos del anillo aromático como C8 (124.10 ppm), C7 (125.64 ppm), C5 (126.69 ppm), C4a (130.49 ppm), C8a (135.82 ppm) y C6 (140.64 ppm); finalmente la señal con mayor valor de desplazamiento químico la presenta el carbono carbonílico del grupo acetilo, C=O (169.79 ppm).

5.5. Síntesis de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas a través de la nitración regioselectiva de *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas.

Después de haber obtenido las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas se procedió con la síntesis de las *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas mediante el uso de la mezcla nitrante de anhídrido acético con ácido nítrico al 70%. Como se había mencionado en el marco teórico, la nitración sobre el sistema 2-propiltetrahidrolepidínico conduce a una mezcla de regioisómeros en una reacción de nitración, principalmente en la posición 7 debido a que el medio en que se realiza la nitración maneja un carácter fuertemente ácido, de modo que la amina secundaria endocíclica no va a presentarse en forma libre sino en una forma protonada y así no podría disponer de sus pares de electrones para estabilizar la carga positiva incipiente que se generaría al incluirse el electrófilo en el sistema molecular, por lo que la orientación de la sustitución electrofílica aromática sería de un modo preferencia hacia las posiciones *meta* del anillo aromático; de este modo se entiende que los derivados acetilados de las 2-propiltetrahidrolepidinas, las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas, no tendrán la posibilidad de ser protonadas y de este modo la función amida permitirá dirigir la inclusión del electrófilo en las posiciones *orto* y *para* del sistema molecular. De estas solamente se encuentra disponible la posición 8, y es por esto que la nitración es regioselectiva a las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas. Sin embargo, la obtención de un solo producto en la reacción de nitración depende no solamente de la estructura molecular del sustrato de partida, sino como es razonable, de las condiciones de reacción empleadas.

De este modo se procedió con la última etapa de la síntesis lineal de las *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas (**12**, **13**); las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas (**10**, **11**) obtenidas anteriormente fueron disueltas en anhídrido acético y una vez adicionadas al reactor adecuado, este fue enfriado en un baño de hielo, tras lo cual se realizó la lenta adición, gota o gota, del ácido nítrico al 70%, manejando una relación molar de 1.5 mol de ácido nítrico

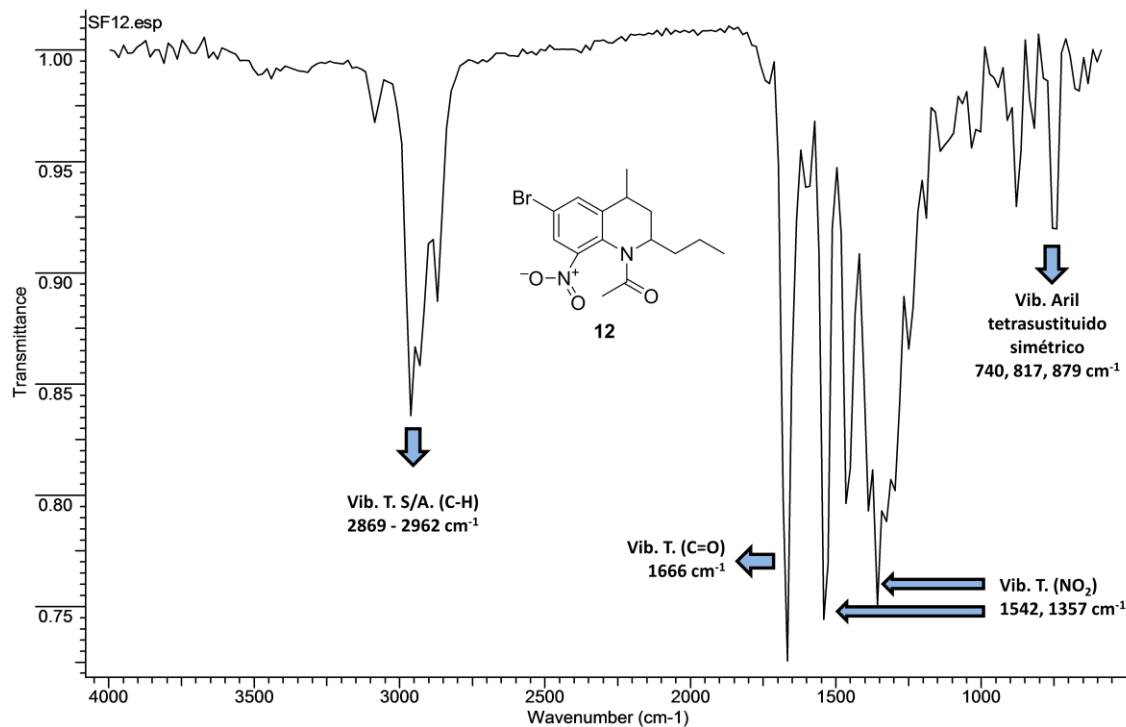
por 1 mol de la *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidina; se agitó luego la mezcla de reacción en atmósfera inerte y a temperatura ambiente por 18 horas. En la mayoría de los ensayos realizados se podía comprobar mediante cromatografía en capa delgada que se había consumido todo el precursor, generando por lo tanto el producto de interés; sin embargo, en algunas oportunidades en este punto no se había presentado un consumo completo del respectivo precursor, por lo que la adición de pequeñas cantidades de HNO₃ al 70% y un mayor tiempo de reacción eran necesarios. Tras el procedimiento habitual de neutralización, extracción y purificación mediante cromatografía en columna, se obtuvieron las respectivas *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas **12** y **13** en rendimientos del 80 y 87 %.

Tabla 15. *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas obtenidas mediante la nitración con HNO₃ 70% en anhídrido acético.

Compuesto	R	PM (g/mol)	Rendimiento (%)	Aspecto físico
12	Br	355.23	87	Cristal amarillo
13	Me	290.36	80	Líquido rojo oscuro

Siguiendo con los procedimientos habituales se realizó la caracterización instrumental a través de la toma de los espectros de infrarrojo; a continuación se muestra el espectro de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12** (Figura 43).

Figura 43. Espectro de infrarrojo de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12**.



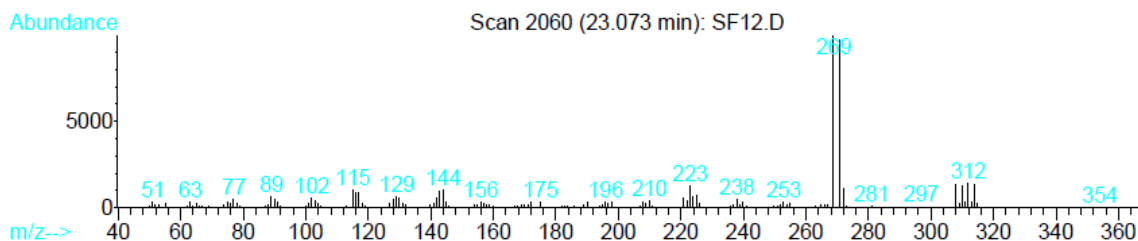
En el espectro de infrarrojo de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12** se resaltan las características comunes de los productos acetilados: primero, una señal intensa en 1666 cm⁻¹ asociada con la vibración del enlace carbono-oxígeno correspondiente al grupo carbonilo (C=O), pero además el espectro carece de alguna señal perteneciente a una amina secundaria entre 3300-3500 cm⁻¹ puesto que la estructura ya no posee una amina libre al haberse realizado la acetilación sobre el nitrógeno endocíclico; las señales asociadas al grupo nitro (NO₂) se pueden observar en 1542 y 1357 cm⁻¹ como dos picos de una intensidad similar, y finalmente el anillo aromático presenta las señales características de un benceno tetrasustituido simétrico en 740, 817 y 879 cm⁻¹.

Figura 44. Cromatograma de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12**.



La *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12**, al igual que todas las tetrahidrolepidinas antes enunciadas, se presentará en forma de dos diastereoisómeros; en este caso uno de ellos presentaba un carácter cristalino y fue posible aislarlo como un diastereoisómero puro, como se puede evidenciar por cromatografía de gases (Figura 43). De este modo se realizaron los análisis respectivos de espectrometría de masas obteniendo un fragmentograma (Figura 45) acorde con la estructura esperada.

Figura 45. Fragmentograma de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12**.

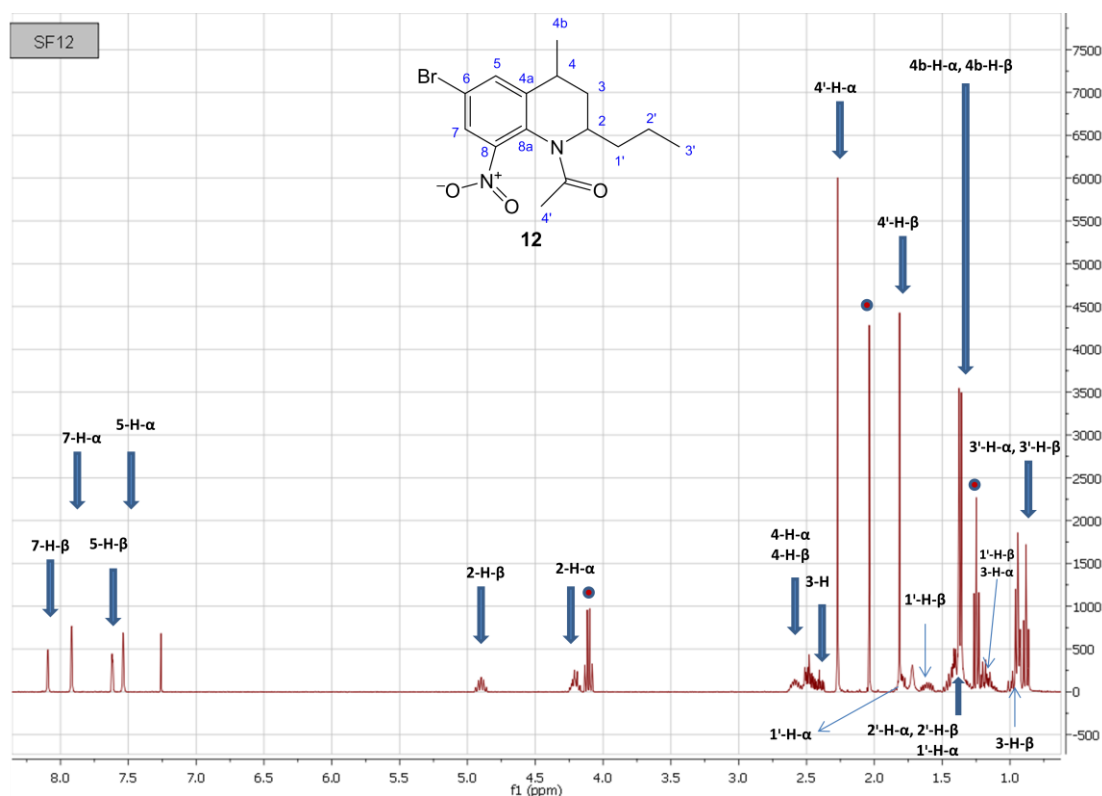


Debido a la abundancia isotópica prácticamente equivalente que presentan los dos isótopos del bromo ^{79}Br y ^{81}Br , los iones que posean un átomo de bromo se presentarán en el fragmentograma como dos señales con una diferencia en su relación masa-carga de 2 unidades, presentando una intensidad similar. Como se puede apreciar en la Figura 41 el compuesto **12** presenta un ión molecular $[\text{M}^+]$ en $m/z = 354$, acorde con la masa nominal del compuesto condensado, presenta poca abundancia debido a la fácil fragmentación que presenta, pero aun así fue detectado en el equipo utilizado; la pérdida de 43 unidades de masa genera el ión $[\text{M}^+ - 43]$ en $m/z = 311$, y la pérdida de 46 unidades de masa se asocia con el ión $[\text{M}^+ - 46]$ en $m/z = 308$; las señales adicionales son producto de la presencia del otro isótopo del bromo. El ión pico de base se encuentra en $m/z = 269$ junto con $m/z = 267$, asociado al ión $[\text{M}^+ - 86]$, producto de la pérdida simultánea de la cadena propílica y el grupo acetilo. Es interesante recalcar que si se considerara el peso molecular del compuesto **12**, en que el peso molecular del bromo es el promedio del peso de sus dos isótopos más estables, una pérdida de 86 unidades de masa generaría una señal en una relación masa-carga de 268, sin embargo debido a los dos isótopos ^{79}Br y ^{81}Br las señales asociadas a esta fragmentación se dan en una relación masa-carga de 267 y 269. Por último en $m/z = 221$ y $m/z = 223$ se presentan los iones asociados con la pérdida de 132 unidades de masa $[\text{M}^+ - 132]$ producto de la fragmentación simultánea de la cadena propílica, el grupo

acetilo y el grupo nitro; aunque la sustracción de 132 unidades de masa respecto al peso molecular del compuesto **12** debe generar una señal en una relación masa-carga de 222, las señales se presentan en 221 y 223 debido a los pesos respectivos de los isótopos más abundantes del bromo.

La corroboración de la estructura molecular propuesta se realizó mediante el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (^1H -RMN) y de carbonos (^{13}C -APT-RMN), junto con los experimentos bidimensionales HSQC y COSY. Como ejemplo se muestra el espectro ^1H -RMN de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina (Figura 46).

Figura 46. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12**.



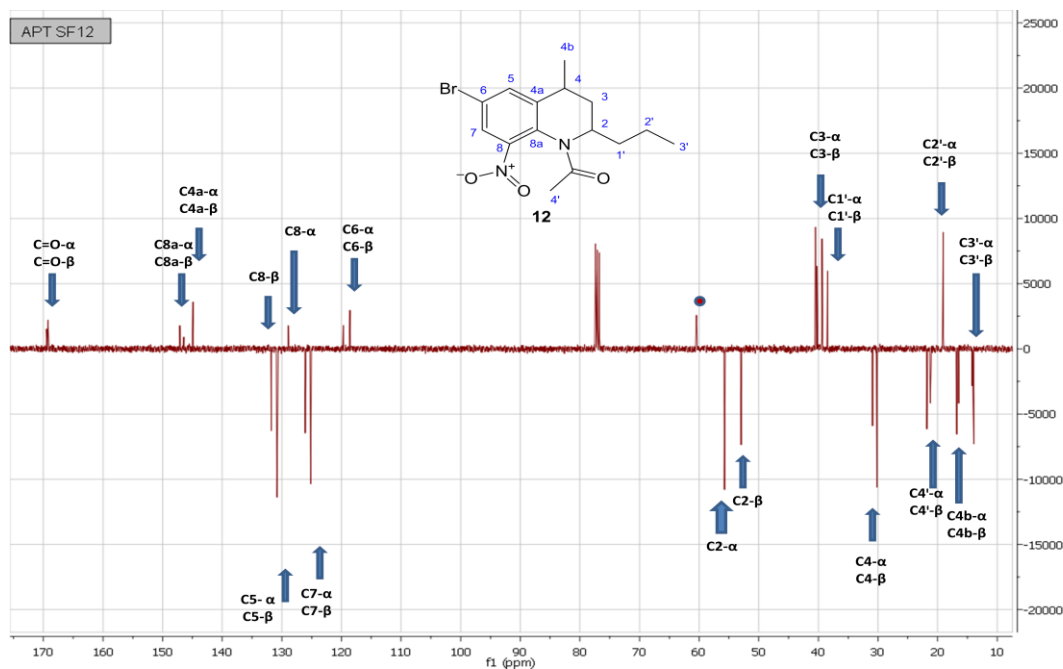
Aunque el compuesto **12** se obtuvo como un sólido cristalino, y este mediante los análisis anteriormente presentados de CG-EM se consideraba como un solo diastereoisómero, la muestra sobre la cual se realizaron los análisis de resonancia magnética nuclear presentó la presencia de los dos diastereoisómeros, como se puede comprobar al realizar un análisis minucioso del espectro de ^1H -RMN (Figura 46). Posiblemente debido a la poca muestra requerida, el cristal enviado a CG-EM contenía un solo diastereoisómero; sin embargo, al requerirse más muestra para los análisis de resonancia magnética nuclear, la muestra usada podría contener los dos diastereoisómeros, uno atrapado entre los cristales del otro. Así de un modo análogo al análisis realizado para las 2-propiltetrahidrolepidinas, aunque las señales que se registran para cada diastereoisómero son similares tanto en multiplicidad como en el valor del desplazamiento químico, se pueden diferenciar a través de la comparación del valor del área que presentan en el espectro: la señal con el mayor valor de área corresponde al diastereoisómero mayoritario α , y la señal con el menor valor de área está asociada con el diastereoisómero minoritario β .

Como es común en todas las moléculas presentadas en este trabajo, a campo alto se presentan los protones metílicos $3\text{-H-}\alpha$ (t, 0.94 ppm), $3\text{-H-}\beta$ (t, 0.88 ppm), $4\text{b-H-}\alpha$ y $4\text{b-H-}\beta$ (d, 1.36 ppm), $4\text{-H-}\alpha$ (s, 2.27 ppm) y $4\text{-H-}\beta$ (s, 1.81 ppm), junto con el grupo de señales de los protones metilénicos $3\text{-H-}\alpha$ (m, 1.09-1.27 ppm; m, 2.36-2.52 ppm) y $3\text{-H-}\beta$ (m, 0.96-1.03 ppm; m, 2.36-2.52 ppm), los cuales presentan dos multipletes en desplazamientos químicos distintos, uno para el protón pseudo axial y otro para el protón pseudo ecuatorial $1\text{-H-}\alpha$ (m, 1.33-1.49 ppm; m, 1.76-1.83 ppm) y $1\text{-H-}\beta$ (m, 1.09-1.27 ppm; m, 1.54-1.67 ppm), $2\text{-H-}\alpha$ y $2\text{-H-}\beta$ (m, 1.33-1.49 ppm); posteriormente a regiones de campo más bajas se encuentran los protones metínicos $2\text{-H-}\alpha$ (m, 4.16-4.25 ppm) y $2\text{-H-}\beta$ (p, 4.90 ppm). Finalmente a campo bajo se localizan las señales de los protones asociados al anillo aromático $5\text{-H-}\alpha$ (s, 7.53 ppm), $5\text{-H-}\beta$ (s, 7.61 ppm) y $7\text{-H-}\alpha$ (s, 7.91 ppm) y $7\text{-H-}\beta$ (s, 8.09 ppm). Existen tres señales prominentes que se indican en el espectro ^1H -RMN del compuesto **12** con puntos rojos, un triplete en 1.24 ppm, un singulete en 2.03 ppm y un cuadruplete en 4.10 ppm;

dichas señales no son atribuidas a productos secundarios sino al acetato de etilo remanente usado como solvente.

Junto con el espectro de ^1H -RMN se presenta el espectro de ^{13}C -APT-RMN de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12** (Figura 47), donde se puede apreciar como a campos altos se ubican los carbonos metílicos (señales con fase negativa) C3 $^{\text{I}}$ - α (13.91 ppm) y C3 $^{\text{I}}$ - β (14.03 ppm), C4b- α (16.78 ppm) y C4b- β (16.45 ppm), C4 $^{\text{I}}$ - α (21.77 ppm) y C4 $^{\text{I}}$ - β (21.22 ppm); en la misma región se encuentran, con una fase positiva, los carbonos metilénicos C2 $^{\text{I}}$ - α (19.03 ppm) y C2 $^{\text{I}}$ - β (19.12 ppm), C1 $^{\text{I}}$ - α (39.38 ppm) y C1 $^{\text{I}}$ - β (38.45 ppm), C3- α (40.49 ppm) y C3- β (40.24 ppm). A un campo ligeramente más alto se encuentran, con fase negativa, los carbonos metínicos C4- α (30.17 ppm) y C4- β (30.90 ppm), C2- α (55.74 ppm) y C2- β (52.94 ppm). A valores de campo bajo se presentan los carbonos aromáticos; con fase positiva aparecen los carbonos cuaternarios C6- α (118.54 ppm) y C6- β (119.67 ppm), C4a- α (144.93 ppm) y C4a- β (145.58 ppm), C8a- α (128.94 ppm) y C8a- β (131.78 ppm), C8- α (147.12 ppm) y C8- β (146.45 ppm), con fase negativa aparecen los carbonos aromáticos metínicos C5- α (130.80 ppm) y C5- β (131.75 ppm), C7- α (125.14 ppm) y C7- β (126.06 ppm). En campo más bajo se presenta la señal del carbono carbonílico del grupo acetilo, C=O- α (169.19 ppm) y C=O- β (169.43 ppm).

Figura 47. Espectro de ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12**



En el espectro de ^{13}C -APT-RMN también aparecen las señales asociadas con los tres carbonos presentes en la molécula de acetato de etilo, solvente remanente en la muestra; tanto el carbono carbonílico como el carbono metílico del acetato de etilo aparecen mezclados con otras señales similares, sin embargo el carbono metilénico, señalado en el espectro con un punto, aparece en 60.43 ppm.

Figura 48. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12**.

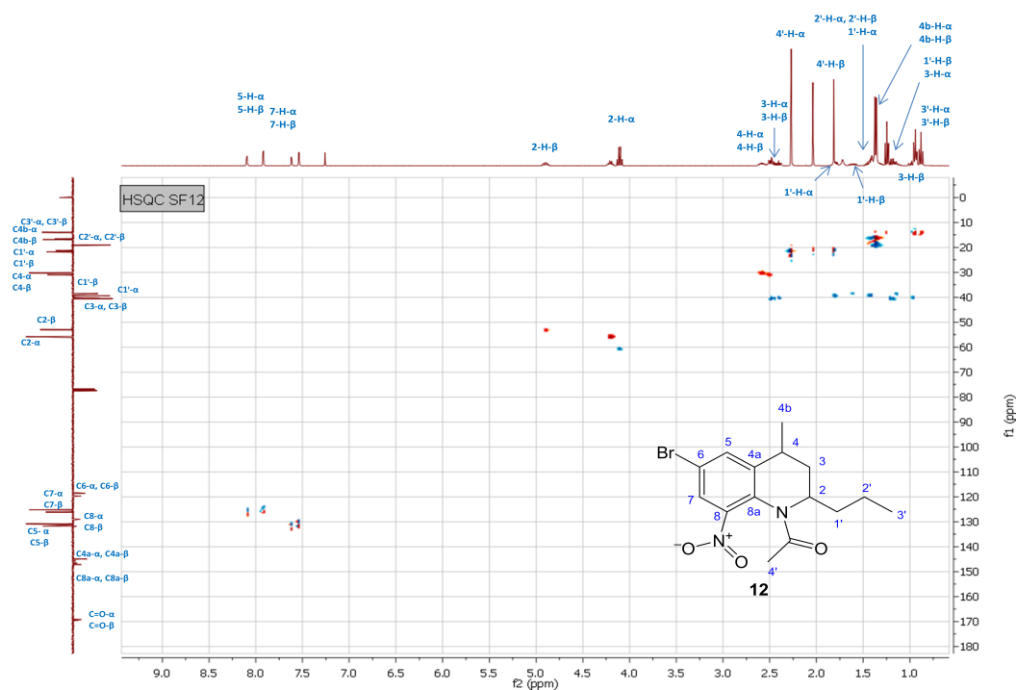
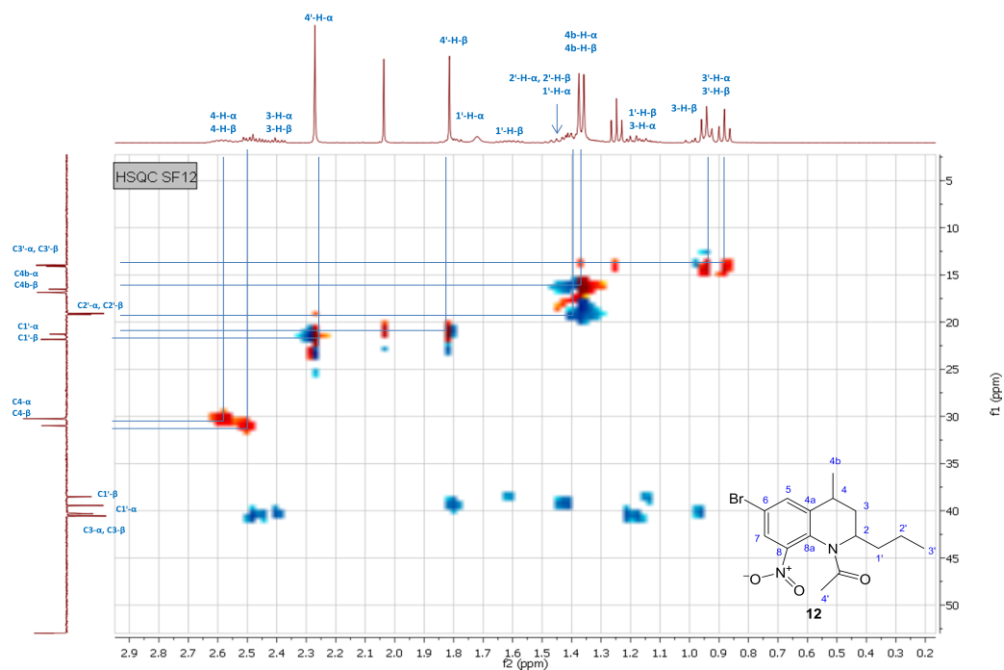


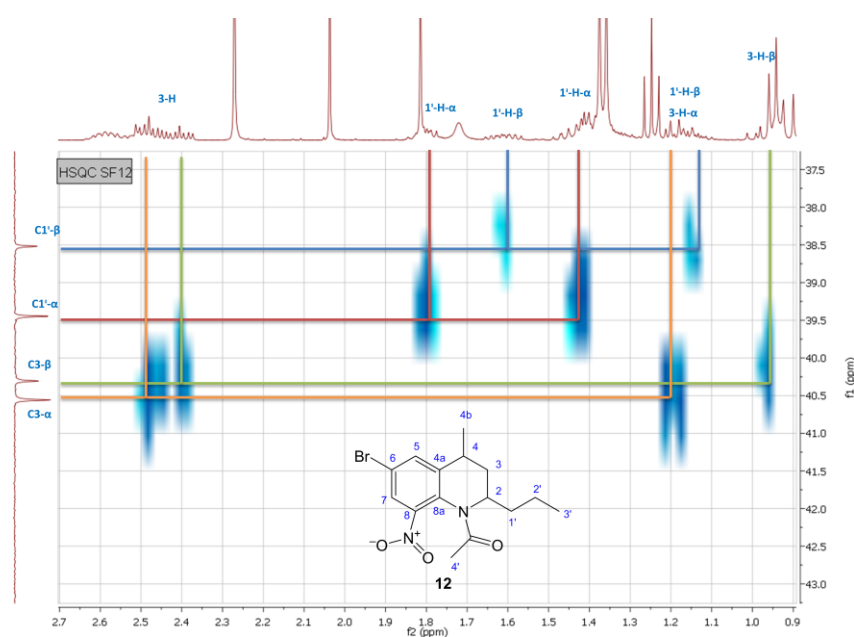
Figura 49. Ampliación en la región de campo alto del espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12**.



La correcta asignación de las señales reportadas en ^1H -RMN y ^{13}C -APT-RMN se comprueba a través del análisis de las señales obtenidas en el espectro de resonancia magnética nuclear bidimensional de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12** (Figura 48); debido a que se presenta una mezcla de diastereoisómeros es necesario analizar por separado las señales de correlación a campo alto y a campo bajo.

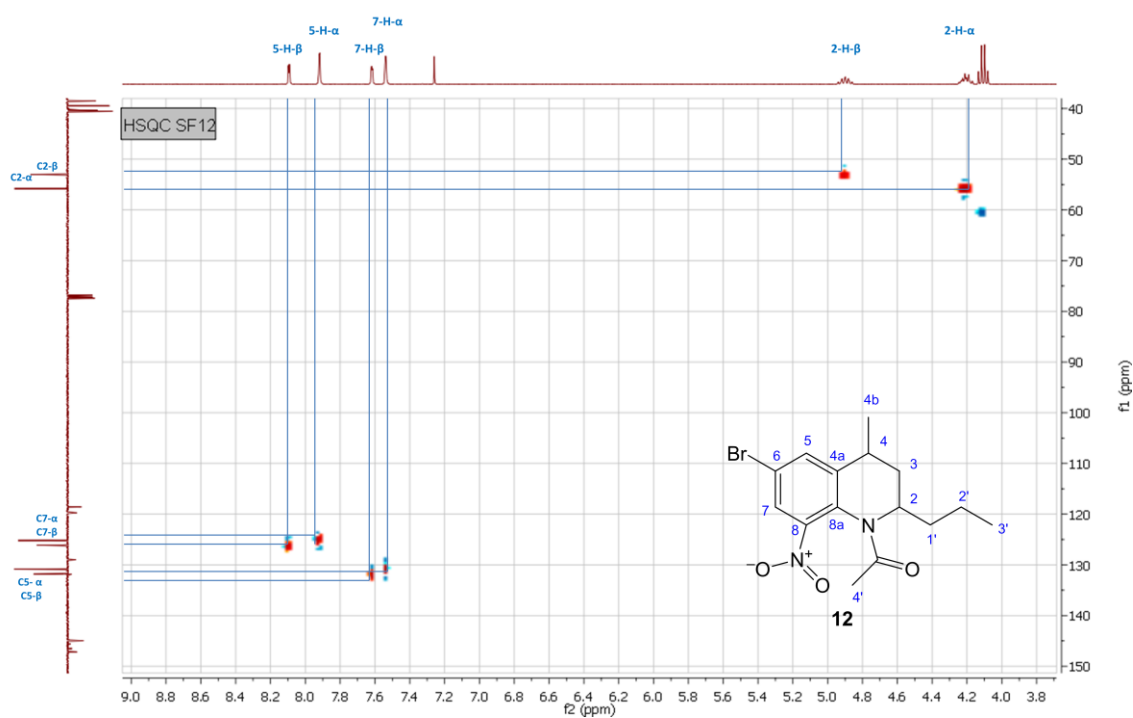
Como se puede apreciar en la Figura 49, la asignación correcta de las señales tanto de protones como de carbonos ubicadas a campo alto se puede corroborar con las correlaciones que se presentan en el espectro bidimensional de resonancia magnética nuclear de correlación heteronuclear HSQC, acorde con la fase que manejan los carbonos: CH_3 y CH fase positiva (color rojo), C y CH_2 , fase negativa (color azul), la mayoría de las señales son de fácil asignación, sin embargo las señales generadas por las correlaciones de los protones 1-H y 3-H son en especial difíciles de interpretar, por lo que se presenta una ampliación para este grupo de señales (Figura 50).

Figura 50. Espectro HSQC de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12**, ampliación en la región de campo alto.



En el caso de las señales de los protones diastereotópicos ubicados en C1^l-β (38.45 ppm), es claro que esta señal solamente correlaciona con dos multipletes asociados a 1^l-H-β (1.09-1.27 y 1.54-1.67 ppm), de modo cada una de estas dos señales corresponde respectivamente a uno de los dos protones diastereotópicos 1^l-H del diastereoisómero β. Un caso similar ocurre con C1^l-α (39.38 ppm) que presenta solo dos correlaciones con los multipletes asociados con 1^l-H-α (1.33-1.49 y 1.76-1.83 ppm). Respecto al carbono C3-α (40.49 ppm) este acopla con dos multipletes asociados con 3-H-α (1.09-1.27 y 2.36-2.52 ppm) siendo estos relacionados respectivamente con el protón pseudo axial y el protón pseudo ecuatorial en el isómero α, por su parte C3-β (40.24 ppm) correlaciona con dos multipletes (0.96-1.03 y 2.36-2.52 ppm) asociados al protón pseudo axial y pseudo ecuatorial en el isómero β.

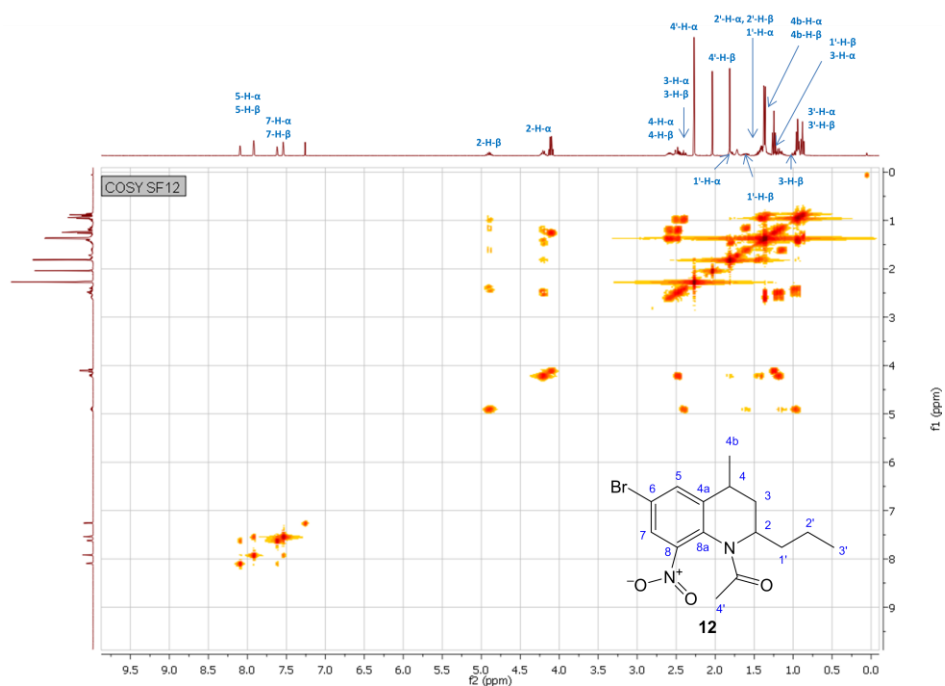
Figura 51. Espectro HSQC de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12**, ampliación en la región de campo bajo.



El análisis del espectro de HSQC del compuesto **12** finaliza con la asignación correcta de las señales de correlación a campo bajo (Figura 51), en que cada señal de protones correlaciona con una sola señal de carbonos; es sencillo ver que el criterio usado para diferenciar cada diastereoisómero en base a su área es correcto, tanto en la asignación de protones como la asignación de las señales de carbono.

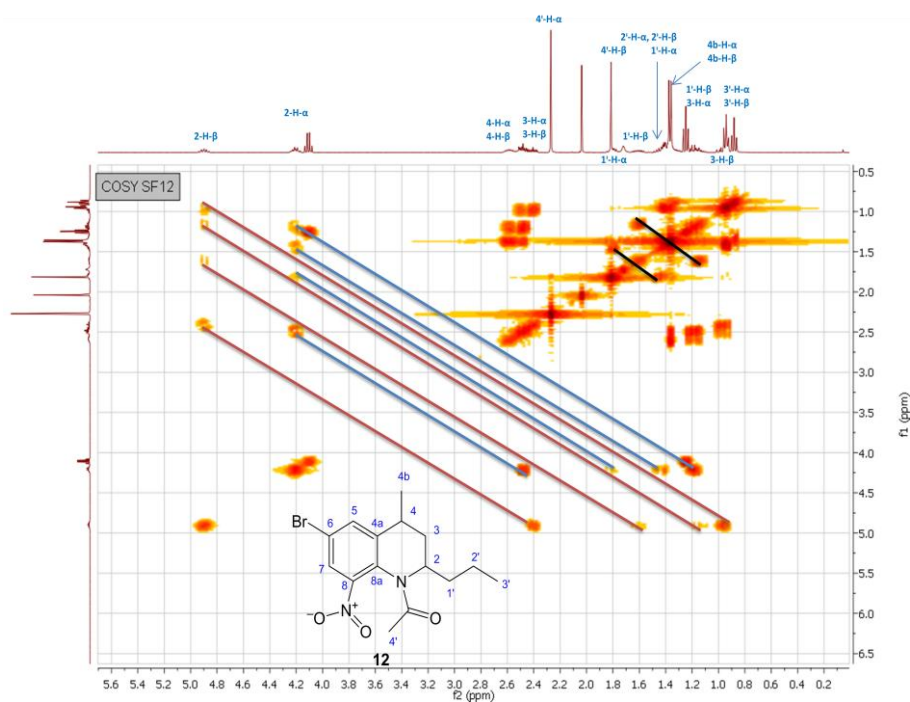
Existe un detalle interesante que vale la pena resaltar respecto al correcto análisis de las señales de correlación heteronuclear, específicamente las relacionadas con los protones 3-H y 1'-H. Como se ha mencionado anteriormente, dichos protones son diastereotópicos por lo que manejan ambientes magnéticos distintos; así, si se tiene un diastereoisómero puro se obtendrán dos señales en cada uno de estos grupos de protones. Sin embargo, debido a que la separación de los diastereoisómeros presenta una alta dificultad, se obtendrá un solapamiento de las señales de los diastereoisómeros para cada protón diastereotópico. En el caso del espectro de correlación heteronuclear de la 2-propiltetrahidrolepidina **6** (Figura 27) se puede observar claramente que la señal del carbono C1'- β correlaciona con un solo multiplete, asociado con la señal de los protones 1'-H- β ; esta señal integra para dos protones, lo que significa que las señales de los dos protones diastereotópicos en 1'-H- β se solapan en este multiplete. Sin embargo, al observar el espectro de correlación heteronuclear de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12** (Figura 48), es claro que el carbono C1'- β acopla con dos señales, por lo que estas mismas corresponden solamente al diastereoisómero β , siendo cada una de estas respectivamente las señales de los protones diastereotópicos en 1'-H- β ; el hecho de que en las 2-propiltetrahidrolepidinas estas señales se solapan y en sus derivados acetilados y nitrados, las *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas, estas señales se presenten en dos desplazamientos químicos distintos, implica que el grupo acetilo y el grupo nitro inducen un cambio en el ambiente magnético que presentan cada protón diastereotópico y así sus señales en resonancia magnética nuclear serán distintas.

Figura 52. Espectro de correlación homonuclear COSY de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12**.



Finalmente mediante un análisis del espectro de correlación homonuclear, COSY de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12** (Figura 52) es posible corroborar la estructura propuesta a través de una revisión de la conectividad que presenta la molécula, siendo esta la esperada a través del acople spin-spin. Sin embargo el espectro COSY presentado contiene las señales de los dos diastereoisómeros, por lo que las señales producto del acoplamiento spin-spin son exclusivas de cada diastereoisómero y así es posible verificar la conectividad de cada uno de un modo independiente.

Figura 53. Espectro COSY de la *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **12**, ampliación en la región de campo alto.



Se puede observar en una ampliación a campo alto (Figura 53) que la señal de 2-H-β acopla solamente señales del diastereoisómero β, como se muestra a través de las correlaciones señaladas con líneas rojas; del mismo modo la señal de 2-H-α correlaciona solamente con señales del isómero α, como se puede corroborar a través de las correlaciones indicadas con las líneas azules. Finalmente se resaltan las correlaciones señaladas con las líneas negras, atribuidas a la interacción que presentan en cada diastereoisómero cada uno de los protones diastereotópicos; dichas correlaciones se dan entre los mismos protones diastereotópicos demostrando así que la inclusión del grupo acetilo y el grupo nitro en el anillo 2-propiltetrahidrolepidínico cambia drásticamente el ambiente magnético induciendo de un modo fuerte la separación de las distintas señales para cada protón diastereotópico. Un caso similar ocurre con los protones ubicados en 3-H, sin embargo el solapamiento de las señales para cada diastereoisómero es muy marcado como para permitir una apreciación confiable.

5.6. Síntesis extendida de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas mediante una metodología “one-pot” de ciclación-acetilación-nitración de 4-*N*-arilamino-1-heptenos

Según los datos presentados anteriormente es posible afirmar que las reacciones de ciclación tipo Friedel-Crafts de 4-*N*-arilamino-1-heptenos, junto con la acetilación posterior de las tetrahidrolepidinas obtenidas y una nitración suave final, son en conjunto una ruta eficiente, en términos de rendimiento general y regioselectividad, para la obtención de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas. Como se ha resaltado previamente, la implementación de una síntesis extendida en “one-pot” presenta muchas ventajas incuestionables, como el considerable ahorro que se genera de tiempo y energía, pero además disminuir la complejidad de las operaciones sintéticas intrínsecamente implica una reducción del volumen de solventes usados y de la cantidad de desechos generados, haciendo a estas metodologías altamente acordes con la tendencia de la Química Verde, que busca disminuir el impacto ambiental que generalmente presentan los procesos químicos.

Las tres reacciones de ciclación, acetilación y nitración manejan principalmente un detalle en común y es el pH del medio de reacción, de carácter ácido; debido a esto es posible pensar en realizar una síntesis extendida que involucre desarrollar las tres reacciones en un solo reactor o una metodología “one-pot”, partiendo de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos. Inicialmente se realiza la ciclación tipo Friedel-Crafts y sin realizar un tratamiento de la mezcla de reacción para el aislamiento y purificación de los productos obtenidos, aprovechando la similitud del medio en que se realizan las tres reacciones, se realice de un modo inmediato la siguiente etapa sintética de acetilación de las 2-propiltetrahidrolepidinas y finalmente realizar la nitración de las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas.

Así, al poseer los datos espectrales de las 2-propiltetrahidrolepidinas **6** y **7**, junto con los datos de sus derivados acetilados, las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas **10** y **11**, y de los productos finales, las *N*-acetil-8-nitro-

2-propiltetrahidrolepidinas **12** y **13**, es sencillo hacer un seguimiento fiable de la generación de los productos en cada etapa de síntesis al realizar una comparación directa entre los datos obtenidos de la mezcla de reacción y los reportados previamente en este trabajo, ya sea mediante la comparación de los tiempos de retención que se presentan en cromatografía de gases, hasta la exactitud en los desplazamientos químicos presentados en resonancia magnética nuclear. El estudio de la viabilidad de la síntesis extendida de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas se inició con la implementación de esta metodología “*one-pot*” usando los 4-*N*-arilamino-1-heptenos **2** y **4** como sustratos de partida.

Como ejemplo presentado para la discusión de resultados se presenta (Esquema 14) la comparación de síntesis lineal y la síntesis extendida en “*one-pot*” de la *N*-acetil-6-metil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **13**, partiendo del 4-*N*-(4-toluil)amino-1-hepteno **4**. El seguimiento de la síntesis extendida en “*one-pot*” se realizó a través de cromatografía de gases (Figura 49) manejando en todo momento el mismo método en el cromatógrafo; la síntesis inicia siguiendo el procedimiento implementado para la ciclación tipo Friedel-Crafts, que involucraba la adición en frío del 4-*N*-(4-toluil)amino-1-hepteno **4** ($t_R = 9.003$ min) disuelto en la mínima cantidad posible de cloroformo, sobre ácido polifosfórico, a 90 °C por 8 horas; transcurrido dicho tiempo se realizó una comparación en cromatografía de gases de los tiempos de retención de los productos presentes en la mezcla de reacción con respecto a los genera la 6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **7** ($t_R = 10,200$ min y 10,503 min), a través de la toma de una alícuota de la mezcla de reacción y una neutralización y limpieza rápida de la misma mediante una sencilla columna de SiO₂, obteniendo los mismo valores de tiempo de retención y ante todo las dos señales adyacentes características de la mezcla de diastereoisómeros que se obtienen en relación 9:1.

Esquema 14. Formación de la *N*-acetil-6-metil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **13**, empleando dos metodologías diferentes: ciclación tipo Friedel-Crafts, acetilación, y nitración de un modo independiente, y a través de la síntesis extendida en “*one-pot*”.

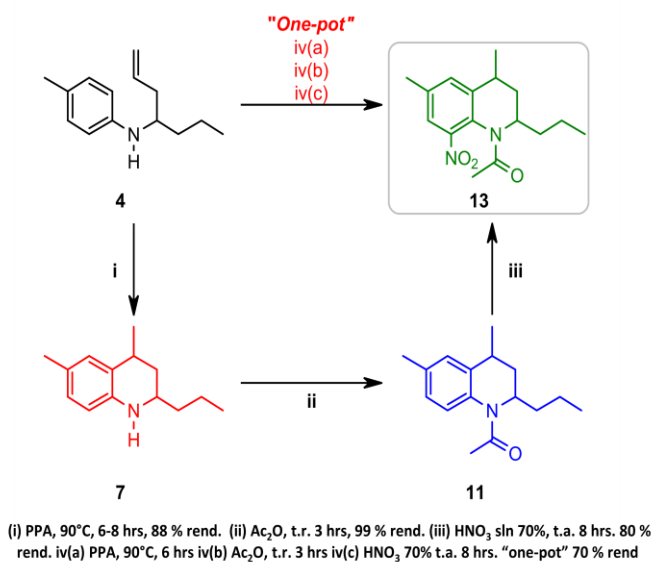
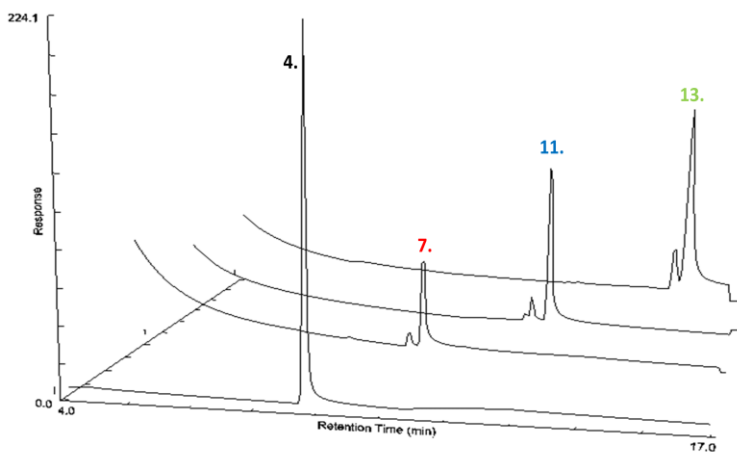


Figura 54. Seguimiento mediante cromatografía de gases del avance de la síntesis extendida en “*one-pot*” de **13**. (**4**) 4-*N*-(4-toluid)amino-1-hepteno (9,003 min); (**7**) 6-metil-2-propiltetrahidrolepidina (10,200 min; 10,503 min), (**11**) *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina (12.210 min; 12,627 min), (**13**) *N*-acetil-6-metil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina (15,137 min; 15,497 min).



Una vez se confirmó por CG, que se había consumido totalmente el compuesto **4**, se procedió con la acetilación de la 2-propiltetrahidrolepidina obtenida a través de la adición de anhídrido acético como solvente de reacción y como agente acetilante, sometiendo entonces el reactor a un calentamiento a 140 °C por 3 horas, momento en el cual tomando una alícuota de la mezcla de reacción, y realizando sobre esta pequeña muestra los procedimientos habituales de neutralización, extracción y eliminación de residuos polares mediante una columna de limpieza, se realizó una comparación de los tiempos de retención de los productos obtenidos en la mezcla de reacción y la *N*-acetil-6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **11**, mostrando los mismos valores de tiempo de retención junto con el mismo perfil que proporciona la mezcla diastereomérica, dos señales adyacentes con una relación de área de 9:1.

Finalmente, una vez se confirmó el consumo completo de la 6-metil-2-propiltetrahidrolepidina **7**, se procedió con la lenta adición en frío de HNO₃ al 70% sobre la mezcla de reacción y posteriormente se mantuvo el reactor en agitación constante por 18 horas. Se realizó la comparación por CG de los tiempos de retención que presentaron los productos en la mezcla de reacción, con los reportados para la *N*-acetil-6-metil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **13**, obteniendo los mismos resultados y las mismas señales, comprobando así efectivamente que es posible la obtención de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas a partir de 4-*N*-arilamino-1-heptenos en una metodología de síntesis extendida en “*one-pot*”. Es importante mencionar que solamente se obtiene un solo producto principal con un alto rendimiento, puesto que aunque se obtienen productos secundarios estos no significan un alto porcentaje de la mezcla de reacción.

Tras realizar la purificación respectiva de los productos obtenidos y posteriormente su caracterización por las técnicas instrumentales disponibles se pudo observar que las señales que generan los compuestos obtenidos mediante la síntesis extendida en “*one-pot*” concuerdan exactamente con las señales reportadas para las *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas (**12**, **13**)

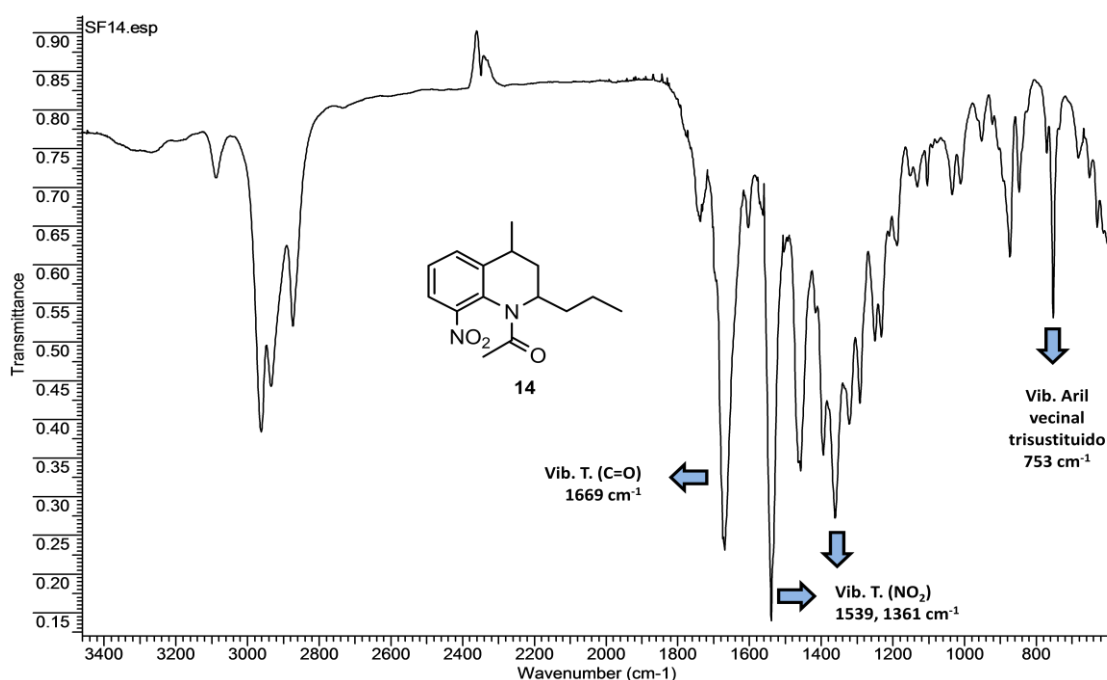
obtenidas por la nitración de las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas (**10**, **11**), comprobando así que ambas rutas conducen al mismo producto.

Tabla 16. *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas **12-16** obtenidas a través una metodología de síntesis extendida en “*one-pot*”.

Compuesto	R	PM (g/mol)	Rendimiento en “ <i>one-pot</i> ” (%)	Aspecto físico
12	Br	189.30	70	Líquido amarillo
13	Me	268.19	67	Líquido amarillo
14	H	276.33	62	Cristales marrones
15	Cl	310.78	59	Líquido rojo oscuro
16	MeO	306.36	47	Líquido rojo oscuro

Como ejemplo se presenta el análisis de los datos obtenidos por las técnicas instrumentales de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14**, obtenida solamente mediante el procedimiento en “*one-pot*”; debido al carácter cristalino de uno de sus diastereoisómeros pudo ser aislada como un diastereoisómero puro, con un 97 % de pureza en cromatografía de gases. Teniendo un solo estereoisómero se vuelve mucho más productivo el análisis de estos datos instrumentales, pues la asignación de las señales en el caso de los espectros de resonancia magnética nuclear para un solo diastereoisómero es más sencilla y más fácil de entender que se tiene una mezcla de estereoisómeros; a través de las constantes de acoplamiento entre los protones involucrados en el anillo saturado del sistema tetrahidrolepidínico fue posible identificar cuál diastereoisómero es el generado durante la reacción.

Figura 55. Espectro de infrarrojo de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14**.

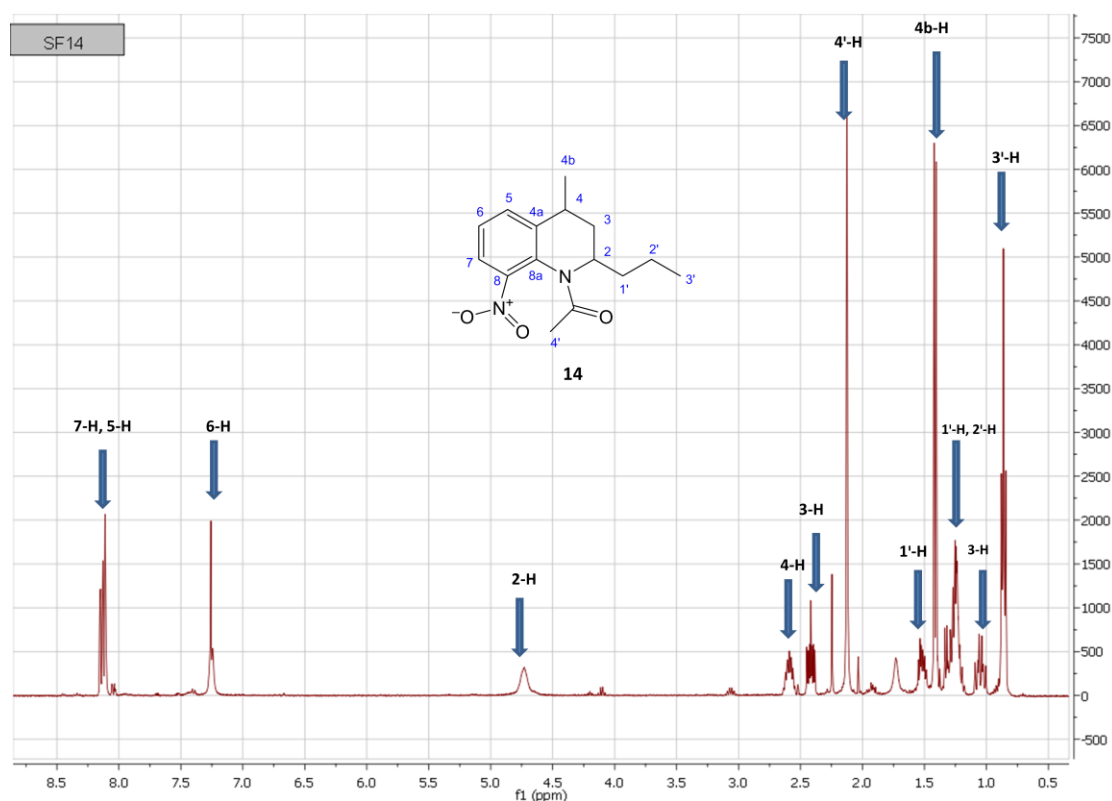


En el espectro de infrarrojo de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14** (Figura 55) se pueden observar claramente las señales características de los productos finales obtenidos: una banda en 1669 cm⁻¹ atribuida a la vibración de tensión del enlace C=O característico del fragmento acetilo, las bandas de tensión relacionadas con el grupo nitro en 1539 y 1361 cm⁻¹, la presencia de la vibración causada por el anillo aromático trisustituido en 753 cm⁻¹, característica para un anillo con los sustituyentes adyacentes entre sí, y por último resalta la falta de señales en 3300-3500 cm⁻¹, donde se presentan las vibraciones atribuidas al enlace N-H, lo que confirma que efectivamente ocurrió una acetilación sobre la amina secundaria.

Se presenta a continuación el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C, junto con los espectros de los experimentos mono y bidimensionales, mediante los cuales, y considerando que se posee un solo diastereoisómero puro de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14**, fue posible obtener datos más fiables para la asignación de las señales en los

espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, ya que no presentaban las señales superpuestas de cada diastereoisómero.

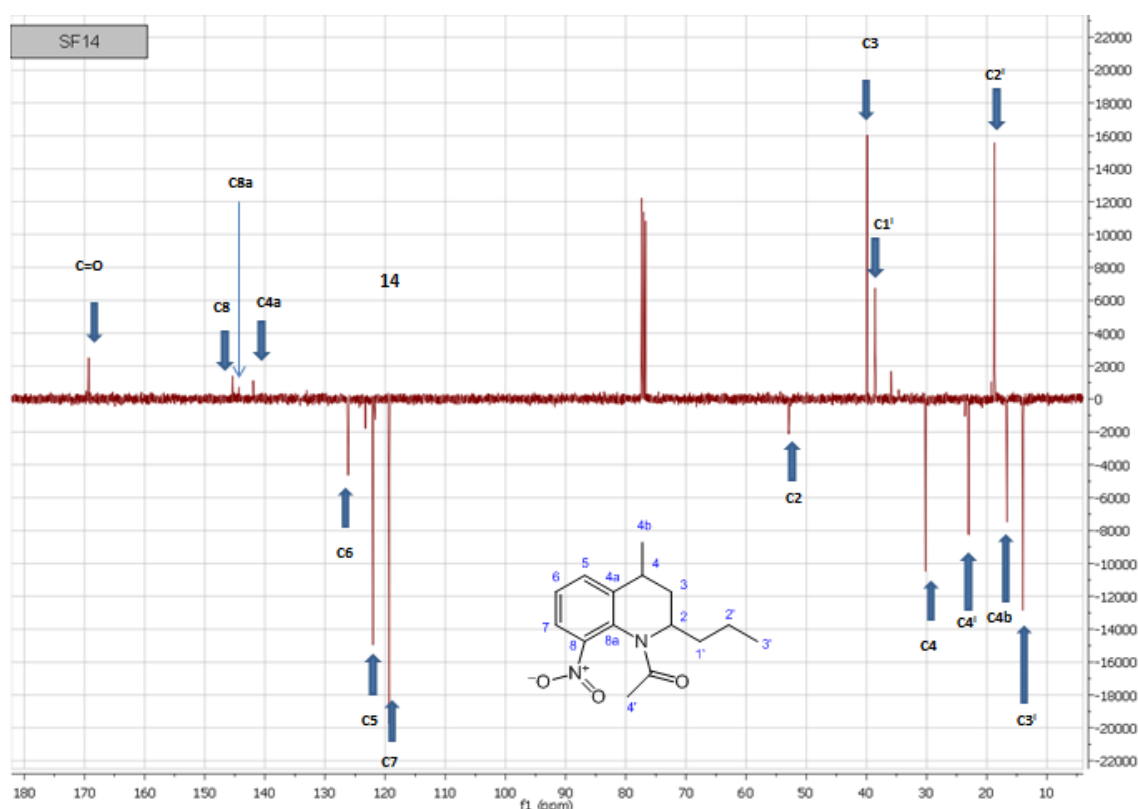
Figura 56. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14**.



En el espectro de ^1H -RMN de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14** (Figura 56) es claro que posee un solo diastereoisómero con un alto grado de pureza; a campo alto se pueden apreciar las señales de los protones metílicos 3^{I}-H (t, 0.86 ppm), 4^{b}-H (d, 1.41 ppm), y 4^{I}-H (s, 2.12 ppm), junto con los protones metilénicos 1^{I}-H (m, 1.15-1.34 ppm; m, 1.45-1.58 ppm), 2^{I}-H (m, 1.15-1.34 ppm) y 3-H (m, 0.98-1.11 ppm; hp, 2.41 ppm); posteriormente se observa a regiones de campo ligeramente más bajo las señales correspondientes a los protones metínicos 4-H (m, 2.51-2.64 ppm) y 2-H (s, 4.73 ppm); finalmente a

campo bajo se ubican las señales de los protones asociados al sistema aromático 6-H (d, 7.25 ppm), 5-H y 7-H (m, 8.06-8.15 ppm).

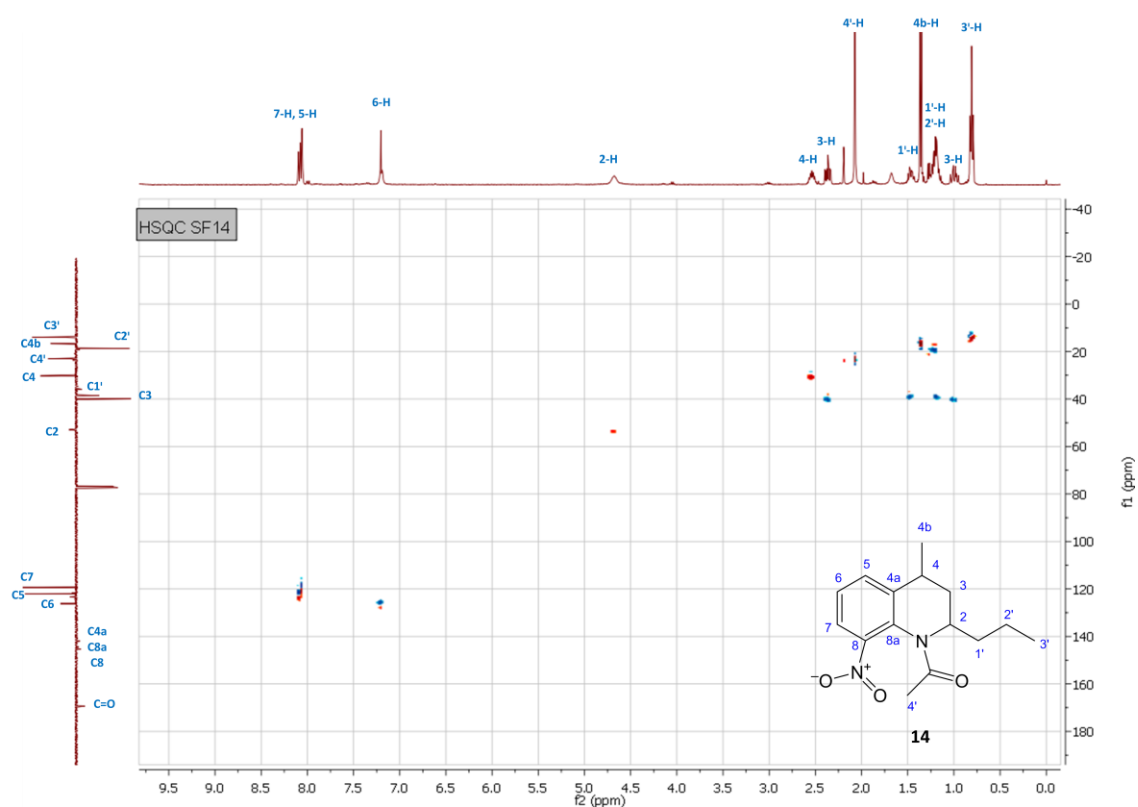
Figura 57. Espectro de ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14**.



En el espectro de ^{13}C -APT-RMN de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14** (Figura 57) se puede apreciar que solo se presenta una señal por carbono, pues se posee un solo diastereoisómero altamente puro; de este modo a campo alto aparecen las señales asociadas con los carbonos metálicos C3' (13.98 ppm), C4b (16.66 ppm), C4' (23.04 ppm), junto con las señales propias de los carbonos metilénicos C2' (18.72 ppm), C1' (38.57 ppm), C3 (39.89 ppm), y los carbonos metínicos C4 (30.21 ppm) y C2 (52.94 ppm). A campo bajo se encuentran las señales propias de los carbonos pertenecientes al sistema

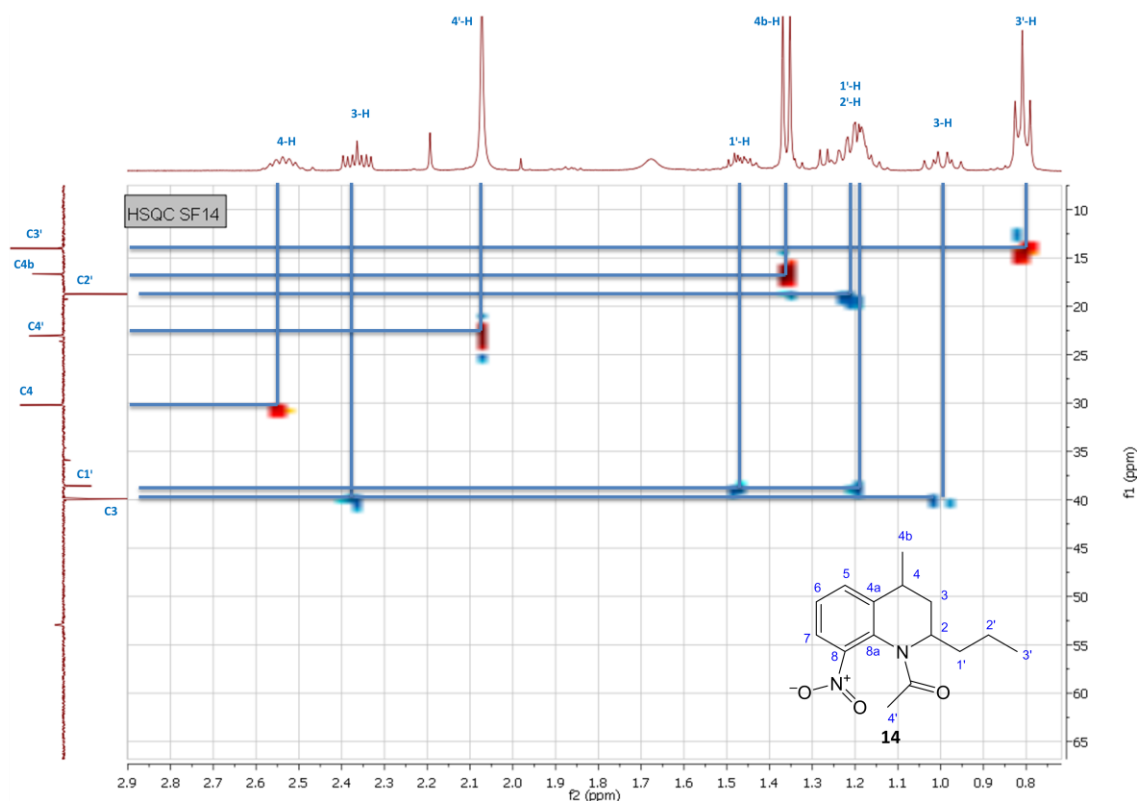
aromático C5 (119.35 ppm), C7 (122.07 ppm), C6 (126.23 ppm), C4a (141.96 ppm), C8a (144.35 ppm), C8 (145.42); finalmente la señal ubicada en el mayor valor de campo bajo es la generada por el carbono carbonílico del grupo acetilo C=O (169.34 ppm).

Figura 58. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14**.



La asignación correcta de las señales presentadas en los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -APT-RMN de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14** se verificó a través de una correcta correlación entre las señales de protones y las señales de carbonos en el espectro de correlación heteronuclear HSQC (Figura 58), obteniendo una asignación correcta para cada grupo de datos. Sin embargo, un detalle interesante que es meritorio mencionar requiere un acercamiento en la región de campo alto.

Figura 59. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14**, ampliación en la región de campo alto.



En la región de campo alto del espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14** (Figura 59), se observa, como ya se había mencionado anteriormente, que las 2-propiltetrahidrolepidinas y sus derivados presentan dos centros quirales por lo que a través de la ruta sintética implementada en este trabajo, se obtienen como una mezcla de diastereoisómeros; además de esto, presentan dos posiciones (C3, C1') en que los protones se consideran diastereotópicos, y por ende cada protón maneja un ambiente magnético distinto y presentan así desplazamientos químicos diferentes en ^1H -RMN.

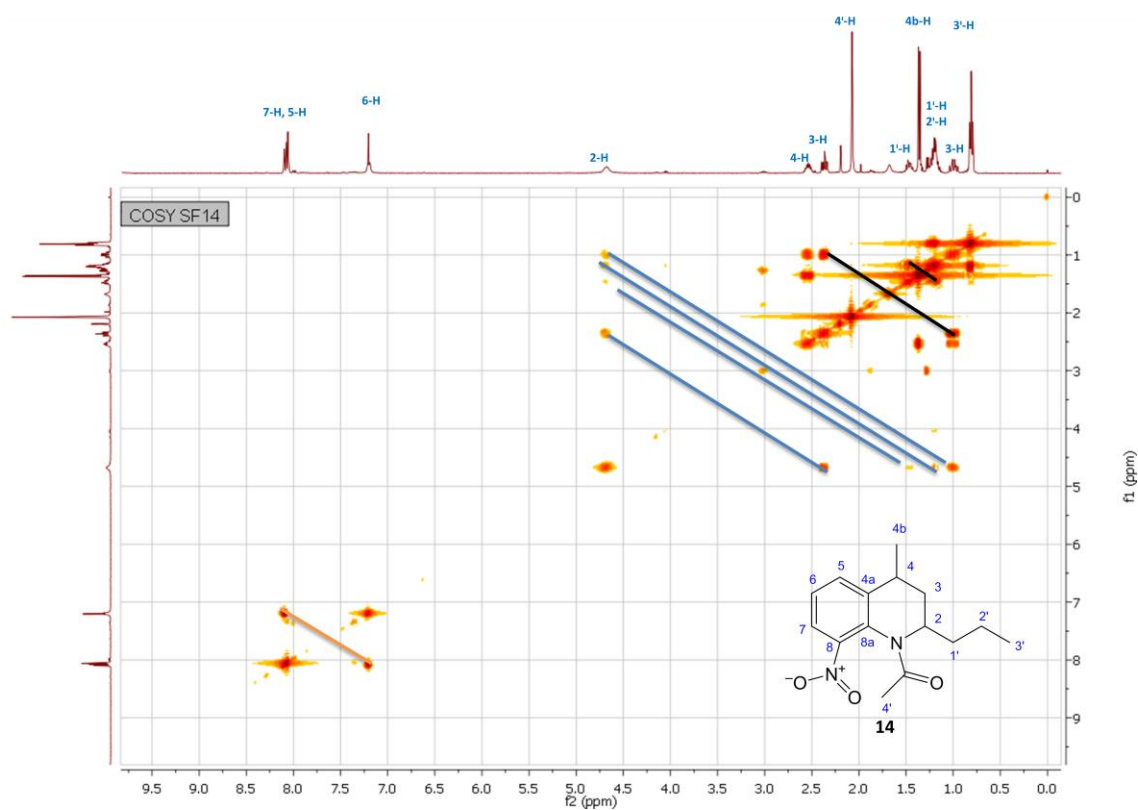
Aunque lo anterior es cierto tanto para las 2-propiltetrahidrolepidinas y sus derivados sintetizados en el presente trabajo, las primeras presentan un marcado solapamiento de las señales de los protones diastereotópicos y las asociadas a cada diastereoisómero, por lo que sin un análisis de las señales de correlación heteronuclear obtenidas a través del experimento bidimensional de HSQC parecería que se tuviera un número menor de señales. En el caso de las *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas se comprobó que la presencia del grupo acetilo y del grupo nitro inducía un cambio en el ambiente magnético que experimentaban los protones en 1'-H haciendo que cada protón diastereotópico manejara desplazamientos químicos distintos, y en el caso de los protones 3-H se presentara una marcada diferencia entre la posición de los multipletes asociados al protón pseudo axial y al protón pseudo ecuatorial en cada diastereoisómero, resolviendo así las señales solapadas entre los dos diastereoisómeros.

En el caso de las señales obtenidas para la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14**, cuya muestra, como se había mencionado anteriormente corresponde a un diastereoisómero puro, se resaltan las correlaciones obtenidas para C1' y C3, átomos con protones diastereotópicos. C3 presenta dos multipletes debido a las diferentes posiciones del protón pseudo axial y el pseudo ecuatorial, C1' correlaciona solamente con dos multipletes, así que cada multiplete corresponde a un solo protón diastereotópico, y del mismo modo C3 correlaciona con solo dos multipletes, que corresponden al protón pseudo axial y al protón pseudo ecuatorial 3-H. Así se comprueba que la inclusión del grupo acetilo y el grupo nitro en el sistema 2-propiltetrahidrolepidínico induce un cambio en el ambiente magnético de la molécula tal que los protones diastereotópicos en 1'-H y 3-H presentan desplazamientos químicos distintos.

Finalmente un análisis del espectro de correlación homonuclear COSY, de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14** (Figura 60) permite corroborar la conectividad que presenta la estructura molecular propuesta, como se puede apreciar en el espectro mediante las líneas azules: la señal del protón metínico

2-H correlaciona solamente con 4 multipletes que corresponde a cada uno de los protones diastereotópicos en 1¹-H y 3-H; además los protones diastereotópicos tanto en 3-H como en 1¹-H correlacionan entre si, como se muestra mediante las líneas negras; finalmente la señal de 6-H, perteneciente al anillo aromático, correlaciona a la vez con 5-H y 7-H, como cabría esperar debido a la simetría del anillo.

Figura 60. Espectro de correlación homonuclear COSY, de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14**.



5.7. Determinación de la estereoquímica en las 2-propiltetrahidrolepidinas, *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas y *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas.

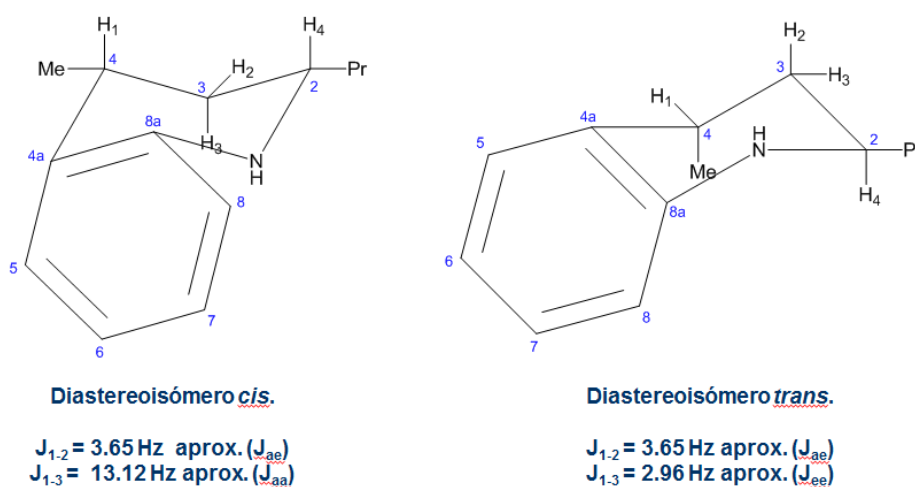
A lo largo de la discusión de resultados cuando se hacía referencia a los productos presentes como una mezcla de diastereoisómeros, estos entonces eran denominados como α en el caso del diastereoisómero mayoritario y β para designar al minoritario. Dichas mezclas de diastereoisómeros manejaban una relación cuantitativa, del diastereoisómero α con respecto al diastereoisómero β , de 9 a 1, la cual se mantenía en las mezclas de diastereoisómeros obtenidas para las 2-propiltetrahidrolepidinas (**6**, **7**), para las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas (**10**, **11**) y las *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas (**12-16**). Debido a que las reacciones implementadas para la obtención de los compuestos **10-16** no implican la ruptura de enlaces involucrados en la definición de la estereoquímica, la disposición en la que se encuentran los sustituyentes en los precursores es la misma que en los productos de reacción.

La designación de los diastereoisómeros como α o β surgía debido a una falta de datos experimentales fiables que no permitían determinar la estereoquímica que manejan los sustituyentes en las posiciones 2 y 4 de los compuestos sintetizados. En la mayoría de los casos en que los compuestos sintetizados se presentaban como una mezcla de diastereoisómeros, la separación de estos era difícil, por lo que los espectros obtenidos en los análisis instrumentales contienen las señales de ambos diastereoisómeros. Debido a que el solapamiento de las señales de cada diastereoisómero en resonancia magnética nuclear es muy marcado, se dificultaba la determinación de las constantes de acoplamiento requeridas para el análisis estereoquímico. No obstante, como se mencionó anteriormente, en la purificación de los productos obtenidos en la síntesis extendida de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14** se pudo aislar un diastereoisómero puro, como se puede corroborar en el espectro de ^1H -RMN del compuesto **14** presentado y analizado anteriormente (Figura 56). Al poseer un solo diastereoisómero puro no se presenta el solapamiento de señales propio de una mezcla

diastereomérica, pudiendo entonces asignar con total fiabilidad las constantes del acoplamiento.

Experimentalmente la mezcla de diastereoisómeros obtenida en la síntesis del compuesto **14** se presentaba como un aceite amarillo oscuro, pero este con el tiempo cristalizaba en su mayoría formando un sólido cristalino color marrón claro; claramente uno de los dos diastereoisómeros debido a su disposición espacial si podía fácilmente presentarse en una forma cristalina. A través de cristalizaciones sucesivas se pudo separar físicamente el cristal del aceite y después de determinar su pureza por cromatografía de gases, se comparó el tiempo de retención del diastereoisómero puro con el que presentaban los dos diastereoisómeros en la mezcla, verificando que el estereoisómero que cristalizaba es el mayoritario; esto se esperaba puesto que al comparar el peso del diastereoisómero en forma de cristal con el peso del diastereoisómero en forma de aceite, el primero era mayor.

Figura 61. Constantes de acoplamiento, aproximadas según los valores reportados para el ciclohexano, para los dos diastereoisómeros del sistema 2-propiltetrahidrolepidínico.



Es posible determinar la estereoquímica en compuestos hexacíclicos mediante una comparación con las constantes de acoplamiento que presentan los distintos hidrógenos en el ciclohexano, las cuales a su vez fueron obtenidas mediante el análisis del patrón AA'BB' del 1,1,2,2,3,3,4,4-octadeuteriociclohexano a -103 °C.⁴³

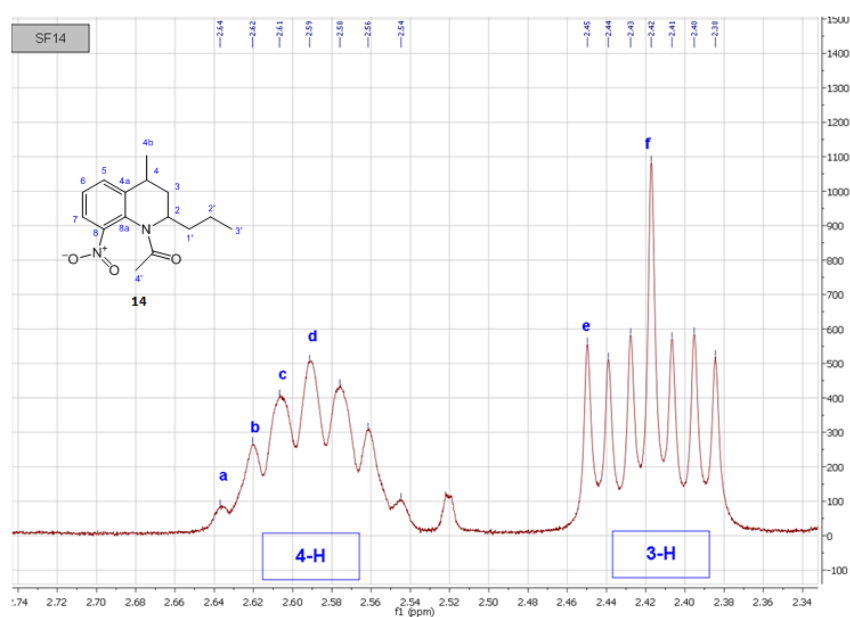
Teniendo los valores de las constantes de acoplamiento en el ciclohexano es posible tener datos aproximados de las constantes de acoplamiento que se presentarán en cada uno de los diastereoisómeros posibles del sistema de la 2-propiltetrahidrolepidina, el cual es el esqueleto molecular común de los compuestos sintetizados obtenidos como una mezcla de diastereoisómeros (Figura 61). En el sistema 2-propiltetrahidrolepidínico el protón metínico 2-H acopla con los protones diastereotópicos en 3-H y en 1'-H por otra parte 4-H acopla con el grupo metilo adyacente y con 3-H, de modo que el multiplete más sencillo de analizar es el de los protones 4-H debido al menor número de desdoblamientos que presenta su señal en ¹H-RMN.

Haciendo una analogía con las constantes de acoplamiento que presenta el ciclohexano se esperaba que el diastereoisómero *cis* en el sistema de la 2-propiltetrahidrolepidina maneje una constante de acoplamiento aproximada de 13.12 Hz para el acople axial-axial entre el protón 3 en 3-H y el protón 1 en 4-H; también presentaría un acople axial-ecuatorial entre el protón 2 en 3-H y el protón 1 en 4-H. De un modo similar, el diastereoisómero *trans* en una 2-propiltetrahidrolepidina, o en sus derivados acetilados y/o nitrados, presentaría un acople axial-ecuatorial entre el protón 1 en 4-H y el protón 2 en 3-H con una constante de acoplamiento de 3.65 Hz aproximadamente, junto con un acople ecuatorial-ecuatorial entre el protón 1 en 4-H y el protón 3 en 3-H, manejando una constante de acoplamiento de 2.96 Hz. (Figura 61).

Según lo planteado anteriormente, en la síntesis extendida de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14** se pudo aislar en un alto grado de pureza el diastereoisómero mayoritario α , debido a que este presentaba un carácter cristalino que facilitó su proceso de purificación; haciendo una analogía con las constantes de acoplamiento reportadas para el ciclohexano, si el

diastereoisómero α fuera “*cis*” el multiplete en $^1\text{H-RMN}$ asociado con 4-H debería presentar constantes de acoplamiento entre 13.1-3.6 Hz, considerablemente altas, pero si por el contrario el diastereoisómero β fuera “*trans*” el multiplete de 4-H presentaría valores bajos para sus constantes de acoplamiento, alrededor de 2.96-3.6 Hz. En la ampliación a campo alto del espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14** (Figura 59), se puede ver que C4 solamente correlaciona con una sola señal en $^1\text{H-RMN}$, siendo esta el multiplete asignado para 4-H (2.51-2.64 ppm). El análisis de las constantes de acoplamiento de este multiplete determinó la denominación *cis* o *trans* del diastereoisómero mayoritario; se presenta a continuación una ampliación entre 2.34-2.74 ppm del espectro $^1\text{H-RMN}$ del diastereoisómero mayoritario α , de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14** (Figura 56), para un análisis más minucioso de las constantes de acoplamiento en el multiplete de 4-H.

Figura 62. Ampliación del espectro $^1\text{H-RMN}$ del diastereoisómero α de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **14**.

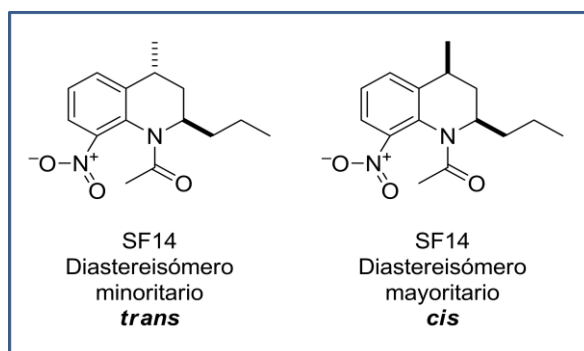


Los desplazamientos químicos presentados en un espectro de resonancia magnética nuclear manejan como unidad parte por millón (ppm), pues las frecuencias de resonancia obtenidas se reportan en hertzios (Hz) las cuales al ser divididas por la frecuencia del campo magnético del equipo de RMN (400 MHz) presentan un valor que no cambia al modificar el campo aplicado. Debido a que las constantes de acoplamiento se reportan en hertzios, la determinación de estas en el multiplete de 4-H implica hallar $\Delta\delta$ (Hz), o sea la diferencia en desplazamiento químico que se presenta entre los distintos picos del multiplete de 4-H, y multiplicar este valor por la frecuencia del campo magnético del equipo de RMN, para obtener así la diferencia de frecuencias entre los distintos picos del multiplete.

De este modo se obtuvieron los siguientes valores : $\Delta\delta_{a-b} = 6.5$ Hz, $\Delta\delta_{a-c} = 12.41$ Hz, $\Delta\delta_{a-d} = 18.01$ Hz, $\Delta\delta_{e-f} = 12.81$ Hz. Como se sabe el $\Delta\delta$ (Hz) entre el pico más externo de un multiplete y su pico adyacente, en el caso del multiplete de 4-H en la Figura 56 hace referencia entonces al $\Delta\delta_{a-b} = 6.5$ Hz y muestra la constante de acoplamiento más pequeña que presenta dicho multiplete; ahora, este valor es muy alto comparado con los que reportaría el diastereoisómero *trans*, esto por lo tanto sería un indicio inicial de que el diastereoisómero mayoritario corresponde al *cis*. Dicha suposición se ratifica al examinar la siguiente constante de acoplamiento, pues generalmente del $\Delta\delta$ (Hz) entre la primera señal de un multiplete y la tercera señal corresponde a la segunda constante de acoplamiento que presenta un multiplete; en el caso de 4-H se obtiene que $\Delta\delta_{a-c} = 12.41$ Hz, este valor es muy cercano al esperado de 13.12 Hz para el acople pseudo axial - pseudo axial entre el protón 3 en 3-H y el protón 1 en 4-H. Además el multiplete de 3-H mostrado (Figura 62) presenta $\Delta\delta_{e-f} = 12.81$ Hz que muy posiblemente sea producto del acople pseudo axial-pseudo axial mencionado.

Así, podemos asegurar que el diastereoisómero mayoritario, denominado α , corresponde al estereoisómero *cis*. Análogamente el diastereoisómero minoritario β debe corresponder al estereoisómero *trans*.

Figura 63. Diastereoisómeros del compuesto **14**.



Debido a que las reacciones de acetilación y nitración implementadas en el presente trabajo no involucran la ruptura del esqueleto molecular que define el sistema 2-propiltetrahidrolepidínico, sino solamente se consideran derivatizaciones en posiciones específicas del sistema, se entiende entonces que la relación cuantitativa entre los dos diastereoisómeros se mantiene, siendo la misma en las 2-propiltetrahidrolepidinas (**6**, **7**), en las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas (**10**, **11**) y en las *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas (**12-16**); así, es posible asegurar que en todos los casos en que se presentaron las mezclas de diastereoisómeros, el denominado α corresponde al mayoritario y es el diastereoisómero *cis*, y el denominado β corresponde al minoritario y es el diastereoisómero *trans*.

6. CONCLUSIONES.

Con base en los objetivos propuestos para el siguiente trabajo de grado se concluye que:

- Fue posible la implementación de una metodología de síntesis extendida en “*one-pot*” de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas a partir de 4-*N*-arilamino-1-heptenos, manejando altos rendimientos y con una total regioselectividad en la etapa de nitración.
- La metodología de síntesis extendida en “*one-pot*” probó estar acorde con los principios de la Química Verde al disminuir considerablemente los tiempo de reacción y erradicar los procesos de extracción y purificación de los intermediarios, junto con la selectividad en cada etapa al no presentar subproductos adicionales.
- La nitración de las *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas es un método eficiente para la síntesis regioselectiva de *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas, reafirmando así la influencia de los sustituyentes presentes en el anillo aromático.
- Se elucidó la identidad molecular de los productos secundarios obtenidos en la síntesis de 4-*N*-arilamino-1-heptenos en una reacción de Grignard, siendo estos resultado de las autocondensaciones que presentaban las especies altamente reactivas implicadas.
- A través de la comparación directa de los rendimientos obtenidos se pudo determinar que la ciclación de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos y la posterior acetilación de las 2-propiltetrahidrolepidinas obtenidas es el mejor método para la síntesis de *N*-acetil-2-propiltetrahidrolepidinas, pues la acetilación inicial de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos y la posterior

ciclación de las *N*-aril-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamidas obtenidas conduce a más bajos rendimientos.

- Mediante el análisis riguroso de los espectros de resonancia magnética nuclear se pudo determinar la disposición de los sustituyentes en el diastereoisómero mayoritario de la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina, asignando este de un modo correcto como el diastereoisómero *cis*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Forrest, S. R. Ultrathin Organic Films Grown by Organic Molecular Beam Deposition and Related Techniques. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1793.
- ² Tang, C.W.; Van Slyke S. A. Organic Electroluminescent Diodes. *Appl. Phys. Lett.* **1987**, 51, 913.
- ³ Burroughes, J. H.; Bradley, D. D. C.; Brown, A. R.; Marks, R. N.; Mackay, K.; Friend, R. H.; Burns, P. L.; Holmes, A. B. Light-emitting diodes based on conjugated polymers. *Nature.* **1990**, 347, 539-541.
- ⁴ Veinot, J.G.C.; Marks, T. J. Toward the Ideal Organic Light-Emitting Diode. The Versatility and Utility of Interfacial Tailoring by Cross-Linked Siloxane Interlayers. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 632-643.
- ⁵ Baldo, M. A.; Thompson, M. E.; Forrest, S. R. High-efficiency fluorescent organic light-emitting devices using a phosphorescent sensitizer. *Nature.* **2000**, 403, 750.
- ⁶ Xue, J.; Uchida, S.; Rand, B. P.; Forrest S. R. 4.2% efficient organic photovoltaic cells with low series resistance. *Appl. Phys. Lett.* **2004**, 84, 3013.
- ⁷ Van Duren, J. K. J.; Yang, X.; Loos, J.; Bulle-Lieuwma, C. W. T.; Sieval, A. B.; Hummelen, J. C.; Janssen, R. A. J. Relating the Morphology of Poly(*p*-phenylene vinylene)/Methanofullerene Blends to Solar-Cell Performance *Adv. Funct. Mater.* **2004**, 14, 425.
- ⁸ Zoombelt, A. P.; Fonrodona, M.; Wienk, M. M.; Sieval A. B.; Hummelen J. C.; Janssen, R. A. J. Photovoltaic performance of an ultrasmall band gap polymer. *Org. Lett.* **2009**, 11, 903-906.
- ⁹ Kabra, D.; Singh, Th. B.; Narayan, K. S. Semiconducting Polymer Based Position Sensitive Detectors. *Appl. Phys. Lett.* **2004**, 85, 5073.

- ¹⁰ Peumans, P.; Yakimov, A.; Forrest, S. R. Small molecular weight organic thin-film photodetectors and solar cells. *J. Appl. Phys.* **2003**, 93, 3693.
- ¹¹ Bartic, C.; Borghs, G. Organic thin-film transistors as transducers for (bio)analytical applications. *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, 384, 354.
- ¹² Cotrone, S.; Cafagna, D.; Cometa, S.; De Gigli, E.; Magliulo, M.; Torsi L.; Sabbatini L. Microcantilevers and organic transistors: two promising classes of label-free biosensing devices which can be integrated in electronic circuits. *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* **2012**, 402, 1799-1811.
- ¹³ Saragi, T. P. I.; Spehr, T.; Siebert, A.; Fuhrmann-Lieker T.; Salbeck, J. Spiro Compounds for Organic Optoelectronics. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1011-1065.
- ¹⁴ Raval, A.; Ramanathan, V. Observational determination of the greenhouse effect. *Nature.* **1989**, 342, 758-761.
- ¹⁵ Service, R. F. Is It Time to Shoot for the Sun?. *Science.* **2005**, 309, 548.
- ¹⁶ Potocnik, J. Renewable Energy Sources and the Realities of Setting an Energy Agenda. *Science.* **2007**, 315, 810.
- ¹⁷ Schiermeier, Q.; Tollefson, J.; Scully, T.; Witze, A.; Morton, O. Energy alternatives: Electricity without carbon. *Nature.* **2008**, 454, 816.
- ¹⁸ Hagfeldt, A.; Boschloo, G.; Sun, L.; Kloo, L.; Pettersson, H. Dye-Sensitized Solar Cells. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6595–6663.
- ¹⁹ Wong, W. Challenges in organometallic research – Great opportunity for solar cells and OLEDs. *Journal of Organometallic Chemistry.* **2009**, 694, 2644-2647.
- ²⁰ Wei, D. Dye Sensitized Solar Cells. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, 11, 1103-1113
- ²¹ Bach, U.; Lupo, D.; Comte, P.; Moser, J. E.; Weissortel, F.; Salbeck, J.; Spreitzer, H.; Gratzel, M. Solid-state dye-sensitized mesoporous TiO₂ solar cells with high photon-to-electron conversion efficiencies. *Nature.* **1998**, 395, 583-585.

- ²² Bach, U.; Tachibana, Y.; Moser, J. E.; Haque, S. A.; Durrant, J. R.; Gratzel, M.; Klug, D. R. Charge Separation in Solid-State Dye-Sensitized Heterojunction Solar Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7445-7446.
- ²³ Fan, L.; Zhu, W.; Li, J.; Tian, H. Novel red-light emitting metal complex based on asymmetric perylene bisimide and 8-hydroxyquinoline dyads. *Synthetic Metals.* **2004**, 145, 203–210.
- ²⁴ Thomas, J.; Velusamy, M.; Lin, J. T.; Chien, c.; Tao, Y.; Wen, J. Y.; Hu, Y.; Chou, P. Efficient Red-Emitting Cyclometalated Iridium(III) Complexes Containing Lepidine-Based Ligands. *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 5677-5685.
- ²⁵ Zhao, Q.; Jiang, C.; Shi, M.; Li, F.; Yi, T.; Cao, Y.; Huang, C. Synthesis and Photophysical, Electrochemical, and Electrophosphorescent Properties of a Series of Iridium(III) Complexes Based on Quinoline Derivatives and Different α -Diketonate Ligands. *Organometallics.* **2006**, 25, 3631-3638.
- ²⁶ Sidorov, A. A.; Aleksandrov, G. G.; Pakhmutova, E. V.; Chernyadev, A. Y.; Eremenko, I. L.; Moiseev, I. I. Dinuclear rhodium(II) pivalate complexes with N-donor ligands. *Russian Chemical Bulletin, International Edition.* **2005**, 54, 3, pp. 588—599.
- ²⁷ Nagata, Y.; Chujo, Y. Main-Chain-Type N,N'-Chelate Organoboron Aminoquinolate Polymers: Synthesis, Luminescence, and Energy Transfer Behavior. *Macromolecules*, **2008**, 41, 3488-3492.
- ²⁸ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition. Structure, Reactions, Syntheses, and Applications.* **2003** WILEY-VCH GmbH & Co. Weinheim. Pag. 326.
- ²⁹ Sanna, P.; Carta, A.; Paglietti, G. Triazolo[4,5-f]quinolines Derived from 5-Amino-(1H- and 2-methyl-2H)-benzotriazoles with β -Diketones and 3-Buten-2-one. *Heterocycles.* **1999** 51, 9, 2171-2181.

- ³⁰ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition. Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*. **2003** WILEY-VCH GmbH & Co. Weinheim. Pag. 331.
- ³¹ Tomlinson, W. R. Nitration. *Ind. Eng. Chem.* **1959** 51 (9), 1123-1129
- ³² Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition. Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*. **2003** WILEY-VCH GmbH & Co. Weinheim. Pag. 318
- ³³ Olah G. A., Malhotra R., Narang S. C.; Nitration: Methods and Mechanism. *VCH, New York*, **1989**, pp. 44-45.
- ³⁴ Yokoyama, A.; Ohwada, T.; Saito, S.; Shudo, K. Nitration of Quinoline 1-Oxide: Mechanism of Regioselectivity. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45(2) 279-283.
- ³⁵ Sykes, P. Mechanism in Organic Chemistry. *John Wiley & Sons, Inc., New York*. **1985**, pp 151-152.
- ³⁶ Sridharan, V.; Suryavanshi, P.; Menéndez, J. C.; Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7157–7259.
- ³⁷ Richardson, A.; Amstutz E. D. Study of the synthesis and chemistry of 5,6-dihydroimidazoquinoline series. *J. Org. Chem.* **1960**, 25 (7), pp 1138–1147.
- ³⁸ Urbina, J. M.; Cortés, J. C. G.; Palma, A.; López, S.; Zacchino, S. A.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C.; Kouznetsov, V. V. Inhibitor of the Fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-N-arylamine-1-butenes and Related compounds with Inhibitory activities on $\beta(1-3)$ glucan and chitin synthases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, 8 (4), 691-698.
- ³⁹ Vargas, L. Y.; Castelli, M. V.; Kouznetsov, V.V.; Urbina, J. M.; Lopez, S. N.; Sortino, M.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C.; Zacchino, S. In Vitro Antifungal Activity of New Series of Homoallylamines and Related Compounds with Inhibitory Properties of the Synthesis of Fungal Cell Wall Polymers. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 1531-1550.

- ⁴⁰ Meléndez, C. M.; Kouznetsov, V. V.; Sortino, M. A.; Álvarez, S. L.; Zacchino, S. A. In vitro antifungal activity of polyfunctionalized 2-(hetero)arylquinolines prepared through imino Diels-Alder reactions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2008**, 16 (17), 7908-7920.
- ⁴¹ Noyori, R. Pursuing practical elegance in chemical synthesis. *Chemical Communications*. **2005**, (14), 1807 – 1811.
- ⁴² Clark, J.; Macquarrie, D. Handbook of green chemistry and technology. *Blackwell Science Ltd* **2002**, pp 312-313
- ⁴³ Garbisch E. W.; Griffith M. G. Proton couplings in Cyclohexane. *Journal of the American Chemical Society*. **1968**, 90, 23.

BIBLIOGRAFIA

Bach, U.; Lupo, D.; Comte, P.; Moser, J. E.; Weissortel, F.; Salbeck, J.; Spreitzer, H.; Gratzel, M. Solid-state dye-sensitized mesoporous TiO₂ solar cells with high photon-to-electron conversion efficiencies. *Nature*. **1998**, 395, 583-585.

Bach, U.; Tachibana, Y.; Moser, J. E.; Haque, S. A.; Durrant, J. R.; Gratzel, M.; Klug, D. R. Charge Separation in Solid-State Dye-Sensitized Heterojunction Solar Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7445-7446.

Baldo, M. A.; Thompson, M. E.; Forrest, S. R. High-efficiency fluorescent organic light-emitting devices using a phosphorescent sensitizer. *Nature*. **2000**, 403, 750.

Bartic, C.; Borghs, G. Organic thin-film transistors as transducers for (bio)analytical applications. *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, 384, 354.

Burroughes, J. H.; Bradley, D. D. C.; Brown, A. R.; Marks, R. N.; Mackay, K.; Friend, R. H.; Burns, P. L.; Holmes, A. B. Light-emitting diodes based on conjugated polymers. *Nature*. **1990**, 347, 539-541.

Clark, J.; Macquarrie, D. Handbook of green chemistry and technology. *Blackwell Science Ltd* **2002**, pp 312-313

Cotrone, S.; Cafagna, D.; Cometa, S.; De Gigli, E.; Magliulo, M.; Torsi L.; Sabbatini L. Microcantilevers and organic transistors: two promising classes of label-free biosensing devices which can be integrated in electronic circuits. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. **2012**, 402, 1799-1811.

Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition. Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*. **2003** WILEY-VCH GmbH & Co. Weinheim. Pag. 326-331

- Fan, L.; Zhu, W.; Li, J.; Tian, H. Novel red-light emitting metal complex based on asymmetric perylene bisimide and 8-hydroxyquinoline dyads. *Synthetic Metals*. **2004**, 145, 203–210.
- Forrest, S. R. Ultrathin Organic Films Grown by Organic Molecular Beam Deposition and Related Techniques. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1793.
- Garbisch E. W.; Griffith M. G. Proton couplings in Cyclohexane. *Journal of the American Chemical Society*. **1968**, 90, 23.
- Hagfeldt, A.; Boschloo, G.; Sun, L.; Kloo, L.; Pettersson, H. Dye-Sensitized Solar Cells. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6595–6663.
- Kabra, D.; Singh, Th. B.; Narayan, K. S. Semiconducting Polymer Based Position Sensitive Detectors. *Appl. Phys. Lett.* **2004**, 85, 5073.
- Meléndez, C. M.; Kouznetsov, V. V.; Sortino, M. A.; Álvarez, S. L.; Zacchino, S. A. In vitro antifungal activity of polyfunctionalized 2-(hetero)arylquinolines prepared through imino Diels-Alder reactions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2008**, 16 (17), 7908-7920.
- Nagata, Y.; Chujo, Y. Main-Chain-Type N,N'-Chelate Organoboron Aminoquinolate Polymers: Synthesis, Luminescence, and Energy Transfer Behavior. *Macromolecules*, **2008**, 41, 3488-3492.
- Noyori, R. Pursuing practical elegance in chemical synthesis. *Chemical Communications*. **2005**, (14), 1807 – 1811.
- Olah G. A., Malhotra R., Narang S. C.; Nitration: Methods and Mechanism. *VCH, New York*, **1989**, pp. 44-45.
- Peumans, P.; Yakimov, A.; Forrest, S. R. Small molecular weight organic thin-film photodetectors and solar cells. *J. Appl. Phys.* **2003**, 93, 3693.
- Potocnik, J. Renewable Energy Sources and the Realities of Setting an Energy Agenda. *Science*. **2007**, 315, 810.

Raval, A.; Ramanathan, V. Observational determination of the greenhouse effect. *Nature*. **1989**, 342, 758-761.

Richardson, A.; Amstutz E. D. Study of the synthesis and chemistry of 5,6-dihydroimidazoquinoline series. *J. Org. Chem.* **1960**, 25 (7), pp 1138–1147.

Sanna, P.; Carta, A.; Paglietti. G. Triazolo[4,5-f]quinolines Derived from 5-Amino-(1H- and 2-methyl-2H)-benzotriazoles with β -Diketones and 3-Buten-2-one. *Heterocycles*. **1999** 51, 9, 2171-2181.

Saragi, T. P. I.; Spehr, T.; Siebert, A.; Fuhrmann-Lieker T.; Salbeck, J. Spiro Compounds for Organic Optoelectronics. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1011-1065.

Schiermeier, Q.; Tollefson, J.; Scully, T.; Witze, A.; Morton, O. Energy alternatives: Electricity without carbon. *Nature*. **2008**, 454, 816.

Service, R. F. Is It Time to Shoot for the Sun?. *Science*. **2005**, 309, 548.

Sidorov, A. A.; Aleksandrov, G. G.; Pakhmutova, E. V.; Chernyadev, A. Y.; Eremenko, I. L.; Moiseev, I. I. Dinuclear rhodium(II) pivalate complexes with N-donor ligands. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. **2005**, 54, 3, pp. 588—599.

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

Sykes, P. Mechanism in Organic Chemistry. *John Wiley & Sons, Inc., New York*. **1985**, pp 151-152.

Tang, C.W.; Van Slyke S. A. Organic Electroluminescent Diodes. *Appl. Phys. Lett.* **1987**, 51, 913.

Thomas, J.; Velusamy, M.; Lin, J. T.; Chien, c.; Tao, Y.; Wen, J. Y.; Hu, Y.; Chou, P. Efficient Red-Emitting Cyclometalated Iridium(III) Complexes Containing Lepidine-Based Ligands. *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 5677-5685.

Tomlinson, W. R. Nitration. *Ind. Eng. Chem.* **1959** 51 (9), 1123-1129

Urbina, J. M.; Cortés, J. C. G.; Palma, A.; López, S.; Zacchino, S. A.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C.; Kouznetsov, V. V. Inhibitor of the Fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-N-arylamine-1-butenes and Related compounds with Inhibitory activities on $\beta(1-3)$ glucan and chitin synthases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, 8 (4), 691-698.

Van Duren, J. K. J.; Yang, X.; Loos, J.; Bulle-Lieuwma, C. W. T.; Sieval, A. B.; Hummelen, J. C.; Janssen, R. A. J. Relating the Morphology of Poly(*p*-phenylene vinylene)/Methanofullerene Blends to Solar-Cell Performance *Adv. Funct. Mater.* **2004**, 14, 425.

Vargas, L. Y.; Castelli, M. V.; Kouznetsov, V.V.; Urbina, J. M.; Lopez, S. N.; Sortino, M.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C.; Zacchino, S. In Vitro Antifungal Activity of New Series of Homoallylamines and Related Compounds with Inhibitory Properties of the Synthesis of Fungal Cell Wall Polymers. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 1531-1550.

Veinot, J.G.C.; Marks, T. J. Toward the Ideal Organic Light-Emitting Diode. The Versatility and Utility of Interfacial Tailoring by Cross-Linked Siloxane Interlayers. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 632-643.

Wei, D. Dye Sensitized Solar Cells. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, 11, 1103-1113

Wong, W. Challenges in organometallic research – Great opportunity for solar cells and OLEDs. *Journal of Organometallic Chemistry.* **2009**, 694, 2644-2647.

Xue, J.; Uchida, S.; Rand, B. P.; Forrest S. R. 4.2% efficient organic photovoltaic cells with low series resistance. *Appl. Phys. Lett.* **2004**, 84, 3013.

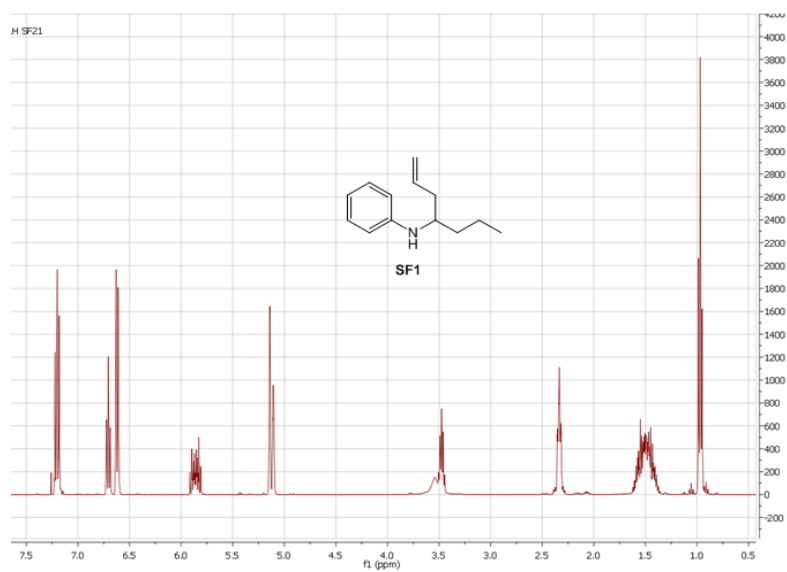
Yokoyama, A.; Ohwada, T.; Saito, S.; Shudo, K. Nitration of Quinoline 1-Oxide: Mechanism of Regioselectivity. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45(2) 279-283.

Zhao, Q.; Jiang, C.; Shi, M.; Li, F.; Yi, T.; Cao, Y.; Huang, C. Synthesis and Photophysical, Electrochemical, and Electrophosphorescent Properties of a Series of Iridium(III) Complexes Based on Quinoline Derivatives and Different α -Diketonate Ligands. *Organometallics.* **2006**, 25, 3631-3638.

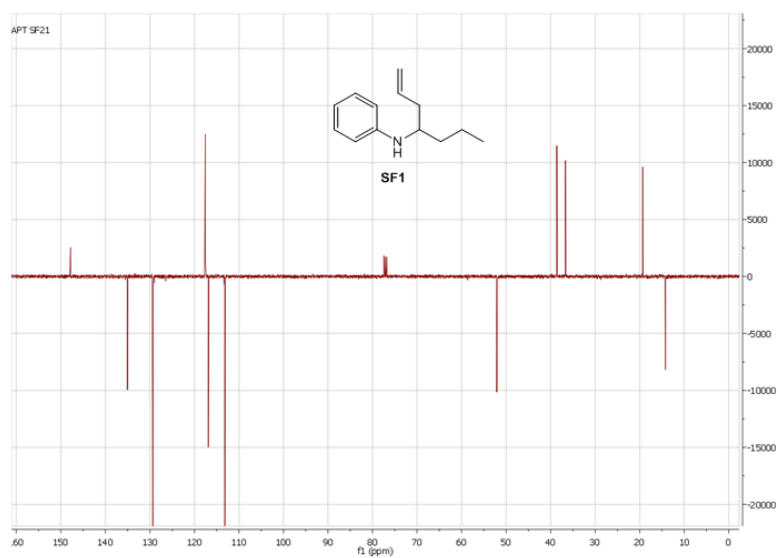
Zoombelt, A. P.; Fonrodona, M.; Wienk, M. M.; Sieval A. B.; Hummelen J. C.; Janssen, R. A. J. Photovoltaic performance of an ultrasmall band gap polymer. *Org. Lett.* **2009**, 11, 903-906.

ANEXOS.

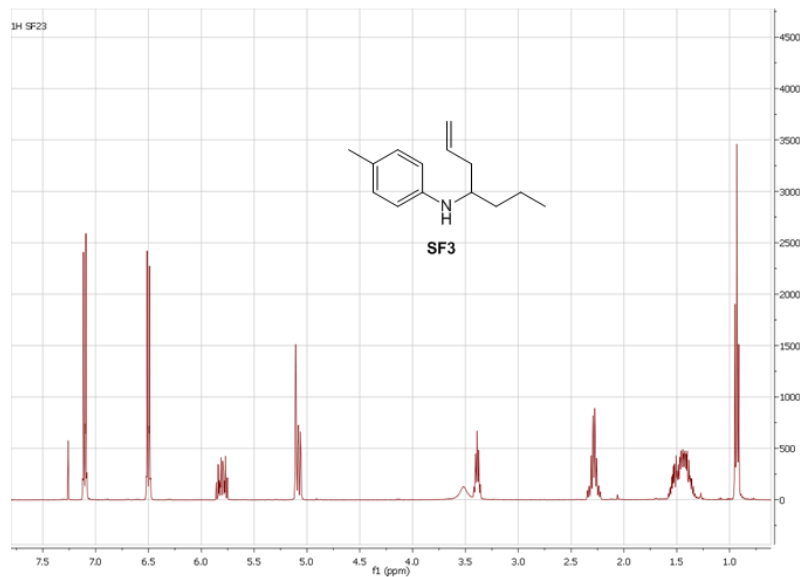
Anexo 1. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 4-*N*-arilamino-1-hepteno **1**.



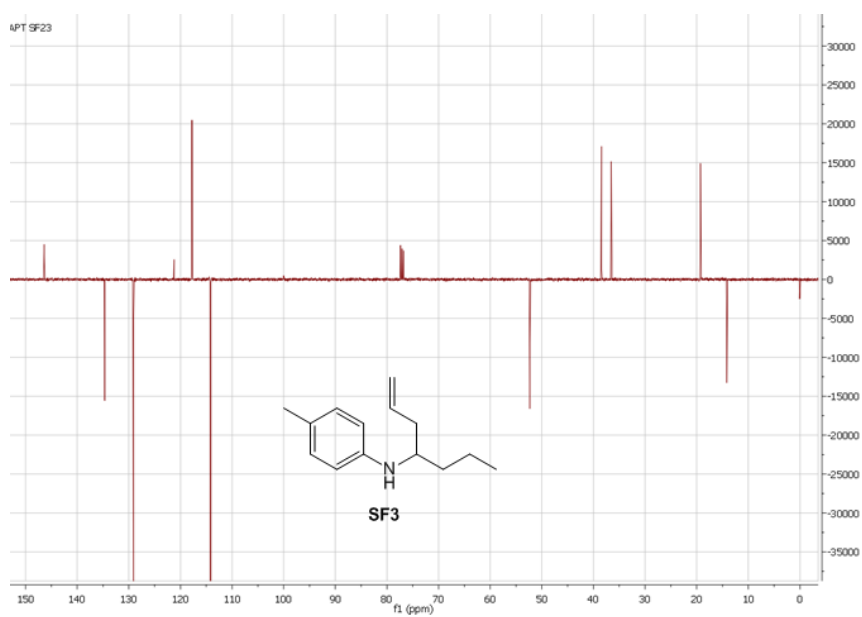
Anexo 2. Espectro ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del 4-*N*-arilamino-1-hepteno **1**.



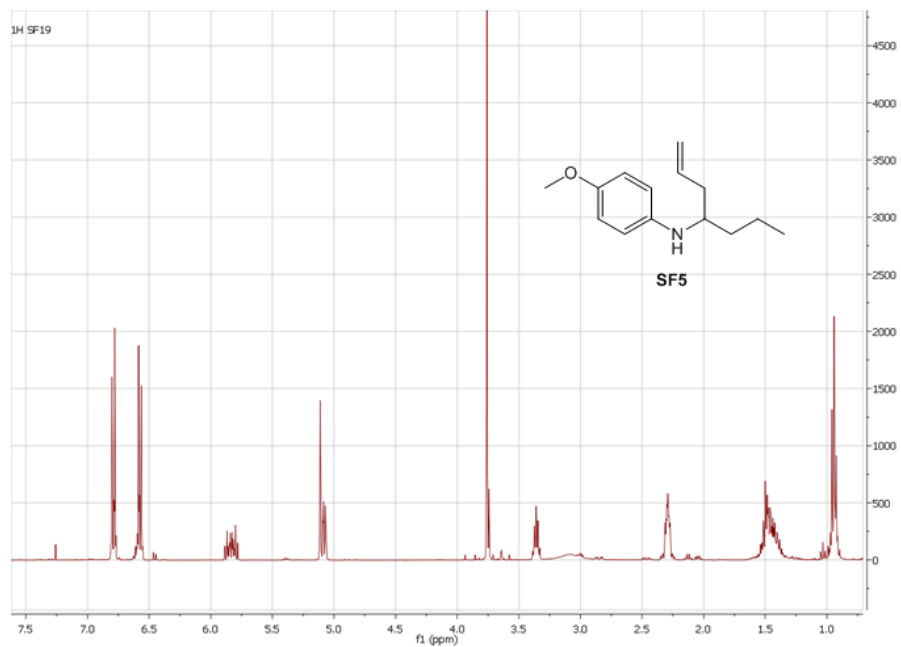
Anexo 3 Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 4-*N*-arilamino-1-hepteno **3**.



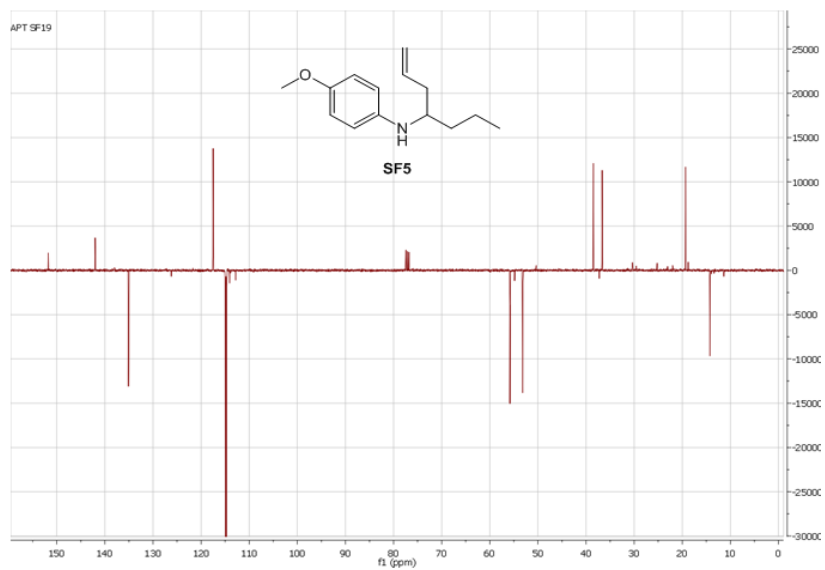
Anexo 4. Espectro ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del 4-*N*-arilamino-1-hepteno **3**.



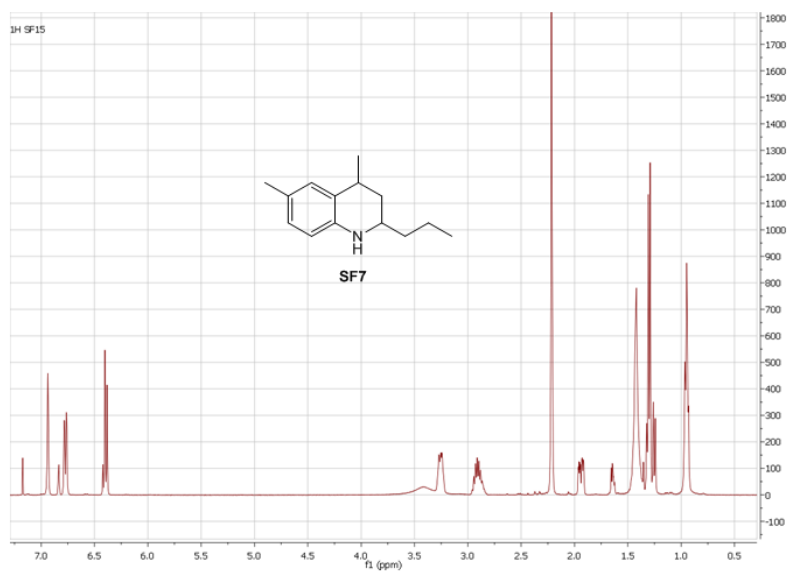
Anexo 5. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 4-*N*-arilamino-1-hepteno **5**.



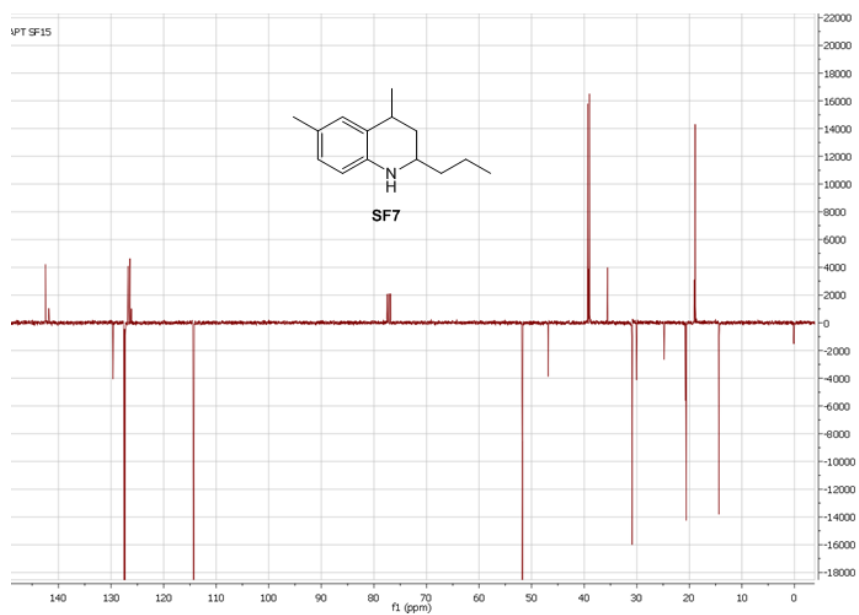
Anexo 6. Espectro ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del 4-*N*-arilamino-1-hepteno **3**.



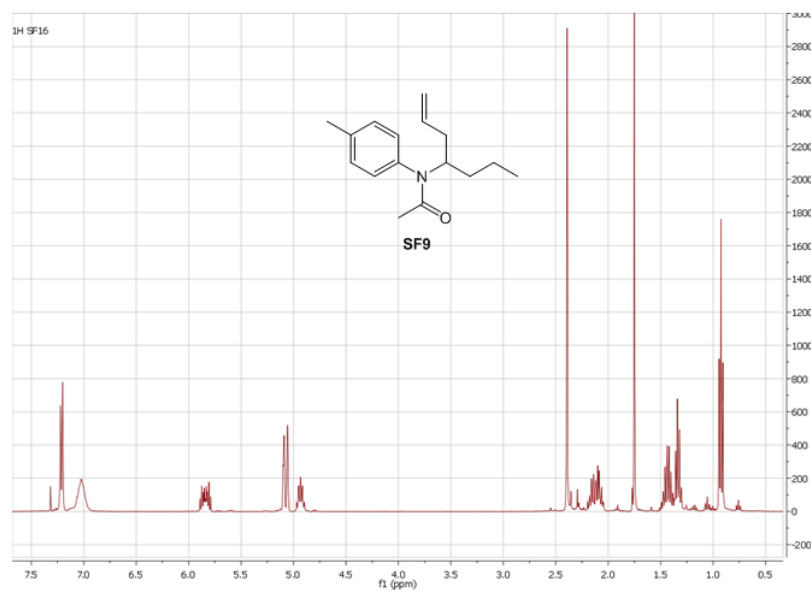
Anexo 7. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 2-propiltetrahidrolepidina **7**.



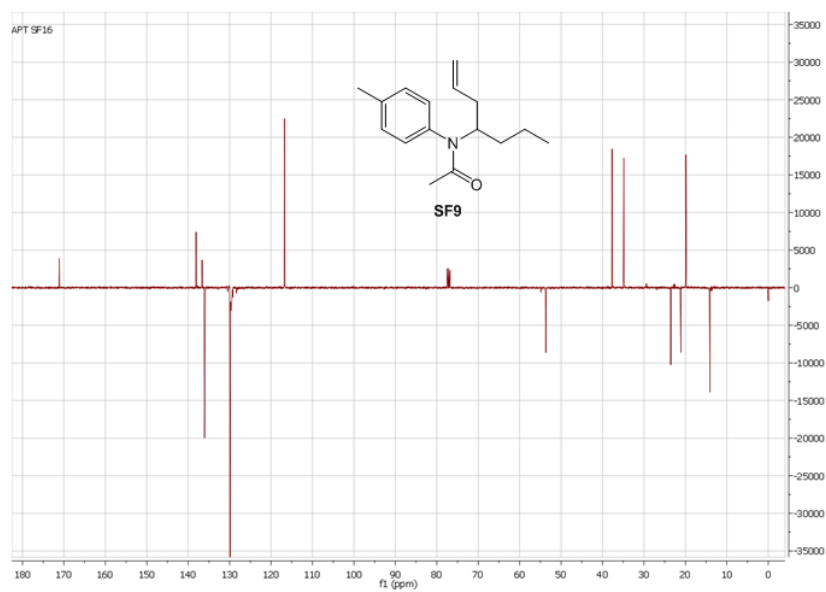
Anexo 8. Espectro ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la 2-propiltetrahidrolepidina **7**.



Anexo 9. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la *N*-(4-*aril*)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **9**.



Anexo 10. Espectro de ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la *N*-(4-*aril*)-*N*-(hept-1-en-4-il)acetamida **9**.



Anexo 11. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la *N*-acetil-6-metoxi-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **13**.

