

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVOS HÍBRIDOS
TETRAHIDROQUINOLINA/ISOXAZOL POLISUSTITUIDOS VÍA REACCIÓN
IMINO DIELS-ALDER CATIONICA Y CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR**

FAUSTO ALEJANDRO MARÍN GÜIZA



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR -LQOBio-
DIVISIÓN DE DESARROLLO DE NUEVAS METODOLOGÍAS EN SÍNTESIS.
BUCARAMANGA
2014**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVOS HÍBRIDOS
TETRAHIDROQUINOLINA/ISOXAZOL POLISUSTITUIDOS VÍA REACCIÓN
IMINO DIELS-ALDER CATIONICA Y CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR**

Autor:

FAUSTO ALEJANDRO MARÍN GÜIZA

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR EL
TITULO DE QUÍMICO**

Director:

Prof . ARNOLD RAFAEL ROMERO BOHÓRQUEZ

Doctor en Química

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR -LQOBio-
DIVISIÓN DE DESARROLLO DE NUEVAS METODOLOGÍAS EN SÍNTESIS.**

BUCARAMANGA

2014

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mi mamá Oliva Güiza Mateus, quien fue y sigue siendo un apoyo fundamental para la realización de cada uno de mis logros, a mi hermano Gustavo Alberto Marín Güiza, el cual con su consejo y palabra de aliento supo orientar mi camino durante este proceso. Y a todas esas personas que me ayudaron hacer realidad este sueño, sin las cuales no hubiera sido posible.

AGRADECIMIENTOS

Mis más sinceros agradecimientos a:

Arnold Rafael Romero Bohórquez Doc. quien además de verme como su alumno siempre me vio cómo su amigo, y sus enseñanzas fueron la clave del éxito de este trabajo de investigación.

A *Jorge Romero, Javier Cala, Mauricio Acelas, Andrés Rueda, Johny Ruiz, Aurora Carreño* y a mi gran amigo *Cristian Camilo Bernal Carreño*, por acompañarme en las buenas y en las malas durante la realización de este trabajo de investigación.

CONTENIDO

	Pag.
INTRODUCCIÓN	25
1. ESTADO DEL ARTE	27
1.1. LAS TETRAHIDROQUINOLINAS	27
1.1.1. Compuestos tetrahydroquinolínicos y su importancia biológica	27
1.1.2. Reacción de Diels-Alder (DA)	29
1.1.2.1. Reacción de imino Diels-Alder	30
1.1.2.2. Síntesis de tetrahydroquinolinas vía reacción de imino Diels-Alder	32
1.1.2.3. Reacción de Imino Diels-Alder catiónica	37
1.1.2.4. Síntesis de tetrahydroquinolinas vía reacción iDA catiónica	38
1.2. LOS ISOXAZOLES	40
1.2.1. Compuestos isoxazólicos y su importancia biológica	40
1.2.2. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar	41
1.2.2.1 Óxidos de nitrilo como fuentes de dipolos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar	42
1.2.2.2 Síntesis de isoxazoles vía reacción de cicloadición 1,3-dipolar con óxidos de nitrilo	44
1.2.2.3. Síntesis de isoxazoles mediada por hipoclorito de sodio (NaOCl)	44
1.2.2.4. Síntesis de isoxazoles mediada por Cloramina-T y N-clorosuccinimida (NCS)	47
1.3. HÍBRIDOS MOLECULARES TETRAHIDROQUINOLINA/ISOXAZOL	48
1.3.1. Híbridos moleculares	48
1.3.2. Híbridos moleculares con actividad biológica relevante	49

1.3.3. Híbridos moleculares de derivados quinolina e isoxazoles	50
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	53
3. OBJETIVOS	54
3.1. OBJETIVO GENERAL	54
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	54
4. PARTE EXPERIMENTAL	55
4.1. SÍNTESIS DE LAS N-PROPARGILANILINAS PRECURSORAS (1-6), A TRAVÉS DE UNA REACCIÓN CLÁSICA DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA	56
4.2. OBTENCIÓN DE LAS NUEVAS N-PROPARGIL TETRAHIDROQUINOLINAS (7-12), VÍA REACCIÓN IMINO DIELS ALDER CATIONICA DE TRES COMPONENTES EMPLEANDO InCl₃ COMO CATALIZADOR	58
4.3. SÍNTESIS DE LOS HÍBRIDOS MOLECULARES TETRAHIDROQUINOLINAS/ISOXAZOLES POLIFUNCIONALIZADOS (13-28)	62
5. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	73
5.1. SÍNTESIS DE LAS N-PROPARGILANILINAS (1-6) VÍA REACCIÓN CLÁSICA DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA	73
5.2. OBTENCIÓN DE LAS NUEVAS N-PROPARGIL-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA C-6 SUSTITUIDAS (7-12)	77
5.2.1. Influencia del catalizador ácido en la reacción de imino Diels-Alder catiónica de tres componentes	77
5.2.2. Síntesis de las nuevas N-propargiltetrahydroquinolinas vía reacción iDA utilizando las N-propargilanilinas preformadas	78
5.2. SÍNTESIS DE LOS HÍBRIDOS MOLECULARES TETRAHIDROQUINOLINAS/ISOXAZOLES POLIFUNCIONALIZADOS (13-28)	92

5.3.1. Preparación de las arilaldoximas	92
5.3.2. Síntesis de híbridos moleculares tetrahydroquinolinas/isoxazol vía cicloadición 1,3-dipolar	94
6. CONCLUSIONES	117
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118
BIBLIOGRAFÍA	128
ANEXOS	138

LISTA DE ESQUEMAS

	Pag.
Esquema 1. Posibles mecanismos propuestos para la reacción de Diels-Alder	30
Esquema 2. Tres variantes básicas en la reacción de imino Diels-Alder	31
Esquema 3. Síntesis de compuestos 2,4-diariltetrahidroquinolinas vía reacción de imino Diels-Alder, utilizando diferentes condiciones de reacción.	32
Esquema 4. Síntesis de tetrahidroquinolinas 2,4-disustituidas, vía iDA catalizada por InCl_3	33
Esquema 5. Formación del complejo In (III), intermediario en la síntesis estereoselectiva del compuesto tetrahidroquinolínico	33
Esquema 6. Síntesis de tetrahidroquinolinas en agua utilizando un proceso domino y empleando InCl_3 como catalizador.	34
Esquema 7. Síntesis de tetrahidroquinolinas catalizada por $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ -norborneno como dienófilo en la reacción iDA.	34
Esquema 8. Obtención de tetrahidroquinolinas catalizada por CAN, utilizando enaminas como dienófilos en la reacción de imino Diels-Alder	36
Esquema 9. Síntesis de tetrahidroquinolinas vía reacción imino Diels-Alder, usando BiCl_3 como catalizador.	36
Esquema 10. Diferentes rutas empleadas para la obtención del 2-azabutadieno cationico intermediario	37
Esquema 11. Formación del ión iminio a través de la descomposición de una azida.	38
Esquema 12. Obtención de nuevas tetrahidroquinolinas <i>N</i> -benciladas via la reacción iDAcat.	38
Esquema 13. Síntesis de tetrahidroquinolinas utilizando benzotriazol como precursor versátil en la reacción iDAcat.	39
Esquema 14. Síntesis de tetrahidroquinolinas a partir de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -alquilaminas.	39
Esquema 15. Estructura general de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar y estructuras básicas de los dipolos.	39

Esquema 16. Esquema general de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar utilizando óxidos de nitrilo.	43
Esquema 17. Síntesis de isoxazoles utilizando como precursor la oxima, del <i>o</i> -nitrobenzaldehído.	45
Esquema 18. Síntesis de isoxazoles 1,3-disustituídos empleando como dipolarófilo bromuro de propargilo.	45
Esquema 19. Síntesis de isoxazoles a partir de monosacáridos propargilados y oximas de benzaldehídos <i>p</i> -sustituídos.	46
Esquema 20. Síntesis regioselectiva de isoxazoles utilizando cloramina-T como agente halogenante de la oxima.	47
Esquema 21. Síntesis de isoxazoles utilizando <i>p</i> -benzaldehídos y arilalquinos, mediante la obtención de cloruros de hidroximoilo con NCS.	48
Esquema 22. Síntesis multipasos de híbridos moleculares quinolina/isoxazol.	51
Esquema 23. Síntesis regioselectiva de híbridos moleculares quinolina/isoxazol catalizada por CuSO ₄ /Cu.	51
Esquema 24. Síntesis de híbridos moleculares quinolona e isoxazol/isoxazolina mediada por cloruro de hidroxilamina.	52
Esquema 25. Esquema general de la síntesis realizada en este trabajo de investigación.	74
Esquema 26. Síntesis de las anilinas- <i>N</i> -propargiladas 1-6 , sustratos de partida en la reacción de iDAcat	75
Esquema 27. Ruta sintética para la obtención de la <i>N</i> -propargiltetrahydroquinolina 7 vía iDAcat.	77
Esquema 28. Preparación de las <i>N</i> -propargiltetrahydroquinolinas 7-12 vía la reacción de iDAcat.	79
Esquema 29. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario catiónico mediado por el ácido de Lewis	80
Esquema 30. Mecanismo propuesto para la obtención de las <i>N</i> -propargil tetrahydroquinolinas 7-12 , vía la reacción iDAcat.	81
Esquema 31. Síntesis de las diferentes arilaldoximas.	93

Esquema 32. Esquema general de la síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol <u>13-24</u> .	94
Esquema 33. Mecanismo propuesto para la creación <i>in situ</i> del óxido de nitrilo, a partir de la aldoxima	96
Esquema 34. Mecanismo propuesto para la síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol <u>13-24</u> vía cicloadición 1,3-dipolar.	97
Esquema 35. Ruta sintética propuesta para los compuestos <u>25-28</u>	113
Esquema 36. Posible reacción de cloración llevada a cabo en la síntesis de los compuestos <u>25-28</u> .	114

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1. Compuestos tetrahydroquinolínicos bioactivos	28
Figura 2. Compuestos tetrahydroquinolínicos con potente actividad antiparasitaria.	28
Figura 3. Compuestos tetrahydroquinolínicos con potente actividad antifúngica.	29
Figura 4. Compuestos isoxazólicos con actividad frente a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	39
Figura 5. Compuestos con núcleo isoxazólico análogo heterocíclico del BEProFL con potente actividad antitumoral.	41
Figura 6. Rutas comúnmente utilizadas para acceder a los óxidos de nitrilo a partir de las oximas	43
Figura 7. Monstruo mitológico conocido como quimera, un híbrido entre un león, una cabra y una serpiente	50
Figura 8. Ejemplos de híbridos moleculares con marcada actividad biológica	50
Figura 9. Estructura de las <i>N</i> -propargilanilinas-4-sustituidas obtenidas a partir de anilinas y bromuro de propargilo	56
Figura 10. Estructura de las <i>N</i> -Propagil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)tetrahydroquinolinas sintetizadas.	58
Figura 11. Estructura de los compuestos híbridos moleculares tetrahydroquinolinas/isoxazoles polifuncionalizados sintetizados	62
Figura 12. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -propargil-4-metilanilina <u>2</u> .	76
Figura 13. Posible interacción entre orbitales HOMO del dieno y LUMO del dienófilo, y la regioselectividad en la reacción de iDAcat.	81
Figura 14. Espectro IR de la <i>N</i> -propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>7</u>	83
Figura 15. Espectro de masas (ESI-MS) para la <i>N</i> -propargil tetrahydroquinolina <u>10</u> .	84
Figura 16. Espectro ESI-MS producto de la fragmentación del pico <i>m/z</i> 599.0 del espectro (<i>full scan</i>)	85

Figura 17. Patrón isotópico del pico $[2M+Na]^+$ de la <i>N</i> -propargil tetrahydroquinolina 10 .	86
Figura 18. Espectro de 1H -RMN de la <i>N</i> -propargil-6-cloro -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 10	87
Figura 19. Espectro $^1H, ^1H$ -COSY de la <i>N</i> -propargil-6-cloro -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 10 .	89
Figura 20. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -propargil-6-Cloro -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 10 .	90
Figura 21. Expansión de la zona de los carbonos 5', 2 y 4 del compuesto 10 , en el espectro de ^{13}C -RMN (a) y del espectro DEPT-135 (b).	91
Figura 22. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>N</i> -propargil-6-cloro -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 10	92
Figura 23. Espectro IR de la oxima del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído.	93
Figura 24. Posibles configuraciones en el intermediario pericíclico para la formación del anillo isoxazólico.	98
Figura 25. Espectro IR del híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol 24 .	99
Figura 26. Espectro de masas (ESI-MS) para el híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol 21 .	100
Figura 27. Espectro ESI-MS producto de la fragmentación del pico m/z 516.1 del espectro (<i>full scan</i>).	101
Figura 28. Espectro de 1H -RMN del 5-((6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)isoxazol 24 .	102
Figura 29. Espectro $^1H, ^1H$ -COSY del 5-((6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)isoxazol 24 .	105
Figura 30. Espectro de ^{13}C -RMN del 5-((6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)isoxazol 24 .	106
Figura 31. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 5-((6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)isoxazol 24 .	108

Figura 32. Expansión de la zona de los protones aromáticos del espectro de ^1H -RMN del híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol <u>26</u>	109
Figura 33. Expansión de la zona de los protones aromáticos del espectro ^1H , ^1H -COSY del híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol <u>26</u>	110
Figura 34. Expansión de la zona de los protones aromáticos del espectro de correlación heteronuclear HMBC del híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol <u>26</u>	111
Figura 35. Pérdida del protón aromático en la posición 8 ² -C del compuesto <u>26</u>	112
Figura 36 Espectro de masas (ESI-MS) para el híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol <u>26</u>	112

LISTA DE TABLAS.

	Pag.
Tabla 1. Señales características encontradas en los espectros IR de los compuestos <u>1-6</u>	76
Tabla 2. Efecto de catalizador de las <i>N</i> -propargiltetrahydroquinolinas <u>1</u>	78
Tabla 3. Parámetros fisicoquímicos de las nuevas <i>N</i> -propargiltetrahydroquinolinas <u>7-12</u> sintetizadas vía reacción iDAcat.	79
Tabla 4. Características espectrales de IR para las <i>N</i> -propargiltetrahydroquinolinas <u>7-12</u> .	83
Tabla 5. Señales correspondientes a la relación <i>m/z</i> de los aductos moleculares de las <i>N</i> -propargiltetrahydroquinolinas <u>7-12</u> .	84
Tabla 6. Desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de los protones en los espectro de ¹ H-RMN de las <i>N</i> -propargiltetrahydroquinolinas <u>7-12</u> .	88
Tabla 7. Desplazamiento químico de los carbonos en los espectros de ¹³ C-RMN de las <i>N</i> -propargiltetrahydroquinolinas <u>7-12</u> .	90
Tabla 8. Características espectrales de IR para las arilaldoximas sintetizadas.	94
Tabla 9. Estudio de condiciones de reacción para la cicloadición 1,3-dipolar.	95
Tabla 10. Parámetros fisicoquímicos de los nuevos híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol <u>13-24</u> vía reacción de cicloadición 1,3-dipolar.	96
Tabla 11. Características espectrales de IR para los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol <u>13-28</u> .	99
Tabla 12. Señales correspondientes a la relación <i>m/z</i> de los aductos moleculares de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol <u>13-24</u> .	101
Tabla 13. Desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de los protones tetrahydroquinolínicos en los espectro de ¹ H-RMN de los híbridos <u>13-24</u> .	103
Tabla 14. Desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de Acoplamiento, de los protones isoxazólicos en los espectro de ¹ H-RMN de los híbridos <u>13-24</u> .	104

Tabla 15. Desplazamientos químicos de los carbonos tetrahydroquinolínicos en los espectros de ^{13}C -RMN de los híbridos moleculares <u>13-24</u> .	106
Tabla 16. Desplazamientos químicos de los carbonos isoxazólicos en los espectros de ^{13}C -RMN de los híbridos moleculares <u>13-24</u> .	107
Tabla 17. Parámetros fisicoquímicos de los nuevos híbridos tetrahydroquinola/isoxazol <u>25-28</u> vía reacción de cicloadición 1,3-dipolar.	108
Tabla 18. Características espectrales de IR para los híbridos moleculares tetrahydroquinolina /isoxazol <u>24-28</u> .	109
Tabla 19. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol <u>25-28</u> .	113
Tabla 20. Desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de los protones en los espectros de ^1H -RMN de los híbridos <u>25-28</u> .	115
Tabla 21. Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de ^{13}C -RMN de los híbridos <u>25-28</u> .	116

LISTA DE ANEXOS

	Pag.
ANEXO A. Espectro IR de la <i>N</i> -propargil-6-cloroanilina <u>4</u>	139
ANEXO B. Espectro IR de la <i>N</i> -propargil-6-fluoroanilina <u>6</u>	139
ANEXO C. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, ¹ H, ¹ H-COSY y HSQC de la <i>N</i> -propargil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. <u>9</u>	140
ANEXO c.1. Espectro IR	140
ANEXO c.2. Espectro ESI-MS	140
ANEXO c.3. Espectro ¹ H-RMN	141
ANEXO c.4. Espectro ¹³ C-RMN	141
ANEXO c.5. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY.	142
ANEXO c.6. Espectro HSQC	142
ANEXO D. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, ¹ H, ¹ H-COSY y HSQC de la <i>N</i> -propargil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. <u>8</u>	143
ANEXO d.1. Espectro IR	143
ANEXO d.2. Espectro ESI-MS	143
ANEXO d.3. Espectro ¹ H-RMN.	144
ANEXO d.4. Espectro ¹³ C-RMN.	144
ANEXO d.5. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY	145
ANEXO d.6. Espectro HSQC	145
ANEXO E. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, ¹ H, ¹ H-COSY y HSQC del 3-(4-metoxifenil)-5-((4'-((2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2' <i>H</i>)-il)metil) isoxazol. <u>14</u>	146
ANEXO e.1. Espectro de IR	46

ANEXO e.2. Espectro ESI-MS	146
ANEXO e.3. Espectro ¹ H-RMN.	147
ANEXO e.4. Espectro ¹³ C-RMN.	147
ANEXO e.5. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY	148
ANEXO e.6. Espectro HSQC.	148
ANEXO F. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, ¹ H, ¹ H-COSY, HSQC y HMBC, del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-((6'-metil-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)isoxazol 19	149
ANEXO f.1. Espectro de IR.	149
ANEXO f.2. Espectro de ESI-MS.	149
ANEXO f.3. Espectro ¹ H-RMN.	150
ANEXO f.4. Espectro ¹³ C-RMN.	150
ANEXO f.5. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY.	151
ANEXO f.5. Espectro HSQC.	151
ANEXO f.6. Espectro HMBC.	152
ANEXO G. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, ¹ H, ¹ H-COSY y HSQC del 5-((6-metoxi-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)isoxazol. 24.	153
ANEXO g.1. Espectro de IR.	153
ANEXO g.2. Espectro ESI-MS.	153
ANEXO g.3. Espectro ¹ H-RMN	154
ANEXO g.4. Espectro ¹³ C-RMN.	154
ANEXO g.5. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY.	155
ANEXO g.6. Espectro HSQC.	155

ANEXO H. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, ¹ H, ¹ H-COSY y HSQC del 3-(fenil)-5-((6'-cloro-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil) isoxazol. (22)	156
ANEXO h.1. Espectro de IR.	156
ANEXO h.2. Espectro ESI-MS.	156
ANEXO h.3. Espectro, ¹ H-RMN.	157
ANEXO h.4. Espectro ¹³ C-RMN.	157
ANEXO h.5. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY.	158
ANEXO h.6. Espectro HSQC.	158

ACRÓNIMOS

CAN: Nitrato de Cerio y Amonio

CCF: Cromatografía en capa fina

COSY: Correlated Espectroscopy (espectroscopía de correlación)

c: Cuarteta

d: Doblete

dd: Doble doblete

ddd: Doble doblete desdoblado

IR: Espectroscopía infrarroja

HMBC: Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (Correlación heteronuclear de múltiple enlace)

HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (coherencia heteronuclear múltiple cuántica)

Hz: Hertzios

iDA: Imino Diels-Alder

J: Constante de acoplamiento

m/z: Relación masa-carga

m: multiplete

M⁺: Ion molecular

MW: Micro waves (microondas)

ppm: Partes por millón

pf: Punto de fusión

RMN: Resonancia magnética nuclear

s: Singulete

t: Triplete

TFA: Ácido trifluoroacético

tr: Tiempo de retención

TITULO: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVOS HÍBRIDOS TETRAHIDROQUINOLINA/ISOXAZOL POLISUSTITUIDOS VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIONICA Y CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR. *

AUTOR: Fausto Alejandro Marín Güiza. **

PALABRAS CLAVES: tetrahydroquinolina, Imino Diels-Alder catiónica, isoxazoles, cicloadición 1,3-dipolar, economía atómica.

DESCRIPCIÓN:

Las tetrahydroquinolinas han sido desde su descubrimiento heterociclos muy llamativos en la química orgánica debido a sus marcadas propiedades biológicas encontradas tanto en compuestos naturales como sintéticos. La reacción de imino Diels-Alder, en donde interviene un dieno y un dienófilo ha sido muy estudiada y ampliamente reportada para acceder éste tipo de heterociclos, y su variación, la reacción de imino Diels-Alder catiónica, es una alternativa viable para la síntesis de las tetrahydroquinolinas. Por otra parte los isoxazoles, hacen parte de muchos compuestos naturales y sintéticos, en los que se ha encontrado importante actividad biológica. En este caso la reacción de cicloadición 1,3-dipolar es la herramienta sintética más utilizada para acceder a este tipo de anillo heterocíclico.

Es este trabajo de investigación se realizó la síntesis de nuevos híbridos moleculares (moléculas en cuyo esqueleto carbonado se puede diferenciar claramente dos residuos moleculares de compuestos ya estudiados) tetrahydroquinolina/isoxazol, partiendo de anilinas 4-sustituidas, para la posterior obtención de las *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il) tetrahydroquinolinas y las oximas de los aril aldehídos benzaldehído, 4-metoxibenzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído y el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, a través de una reacción de imino Diels-Alder catiónica y una cicloadición 1,3-dipolar.

Los híbridos moleculares fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas IR, resonancia magnética nuclear (RMN) y estudios de espectrometría de masas ESI-MS, con los cuales se pudo comprobar y corroborar el éxito de la síntesis, mostrando además una alta regioselectividad tanto en las tetrahydroquinolinas como en los híbridos moleculares.

* Proyecto de Grado

** Facultad: Ciencias. Escuela: Química. Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez.

TITLE: SYNTHESIS AND STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF NEW HYBRID TETRAHYDROQUINOLINE/ISOXAZOLE POLYSUBSTITUTED VIA-IMINO DIELS ALDER CATIONIC REACTION AND 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION

Author: Fausto Alejandro Marín Guiza

KEYWORDS: tetrahydroquinoline, imino Diels-Alder cationic, isoxazoles, 1,3-dipolar cycloaddition, atom economy.

DESCRIPTION:

The tetrahydroquinolines have been since its very striking discovery heterocycles in organic chemistry because of their marked biological properties found in both natural and synthetic compounds. The reaction of imino Diels-Alder, where involving a diene and a dienophile has been studied and widely reported to access this type of heterocycle, and its variation, the reaction of cationic imino Diels-Alder, is a viable alternative for synthesis the tetrahydroquinolines. Moreover isoxazole, are part of many natural and synthetic compounds, which have been found important to biological activity. In this case the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition is most often used to access this type of heterocyclic ring synthesis tool.

In this research is the synthesis of new molecular hybrids was performed (molecules in whose carbon skeleton can be clearly differentiated two molecular compounds and residues studied) tetrahydroquinoline/isoxazole, starting from 4-substituted anilines, for the subsequent formation of the *N*-propargyl-4-(2'-oxopyrrolidin-1'-yl) tetrahydroquinolines and oximes of aryl aldehyde 4-methoxybenzaldehyde, benzaldehyde, 3,4-dimethoxybenzaldehyde and 3,4,5-trimethoxy, via reaction of Diels-Alder imino cationic and 1,3-dipolar cycloaddition.

The molecular hybrids were characterized by spectroscopic techniques IR, nuclear magnetic resonance (NMR) and studies of mass spectrometry ESI-MS, with which it was check and confirm the success of the synthesis, besides showing a high regioselectivity both in tetrahydroquinolines as in the molecular hybrids.

* Graduation Project

** Faculty: Sciences. School: Chemistry. Directed by: Arnold Rafael Romero Bohorquez.

INTRODUCCIÓN

A partir del nacimiento de la química orgánica como ciencia independiente, luego de los trabajos científicos reportados por el químico alemán Friedrich Wöhler, la búsqueda y/o el diseño de nuevos compuestos naturales o sintéticos con aplicaciones catalíticas o farmacéuticas, ha sido un eje fundamental en la investigación y desarrollo de los químicos orgánicos y medicinales. Sin embargo, inicialmente la mayoría de compuestos orgánicos bioactivos eran obtenidos directamente por su extracción de fuentes naturales y con bajos rendimientos, y los pocos trabajos sintéticos que se llevaban a cabo no permitían obtener compuestos con un alto grado de pureza, por lo que se convertían en un problema para su posterior aplicación.

Hoy por hoy, la síntesis orgánica ha permitido, entre otras cosas, el descubrimiento de modelos farmacológicos potentes y seguros, además de metodologías sintéticas nuevas y sostenibles, gracias a que cuenta con un importante número de herramientas instrumentales que permiten comprobar la naturaleza estructural de los productos sintetizados y corroborar su composición química. Lo anterior es de vital importancia cuando la síntesis conduce a productos con potencial actividad biológica, lo que implica conocer con un alto grado de exactitud el resultado y la pureza del producto de síntesis. Dentro de la alta gama de compuestos reportados con actividad biológica, se encuentran los dos heterociclos de interés para este trabajo de investigación.

Las tetrahydroquinolinas, son compuestos conformados por un anillo de benceno fusionado a un anillo de piperidina, quien a su vez aporta el heteroátomo. Estudios realizados a esta familia de moléculas ha permitido la obtención de una gran variedad de análogos estructurales de dicho heterociclo demostrando, en cada uno de los estudios, importante actividad farmacológica, incluidas la actividad antibacteriana, antifúngica, y antiviral (VIH).

Por otro lado se encuentran los isoxazoles, heterociclos aromáticos que cuentan con dos heteroátomos (un átomo de oxígeno y uno de nitrógeno) dentro del anillo, que además presenta una significativa gama de actividades farmacológicas, actuando como agentes antidepresivos, antialérgicos y actividad sobre el sistema nervioso central.

La estructura de los isoxazoles se encuentra presente en algunos productos naturales, como es el caso del ácido iboténico. Constituyen además, la base de varios medicamentos, incluyendo el valdecoxib (Bextra®) un inhibidor del COX-2. La síntesis de los isoxazoles, al igual que la de los compuestos tetrahidroquinolínicos, ha sido ampliamente descrita en la literatura. Dentro de la gran variedad de rutas sintéticas reportadas para acceder a dichos sistemas se encuentran la reacción de imino Diels-Alder o reacción de Povarov, que permite sintetizar de manera estereo- y regioselectiva el anillo tetrahidroquinolínico y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, que es el método empleado por excelencia para la obtención regioselectiva de los derivados isoxazólicos.

Teniendo en mente la obvia necesidad de acceder a nuevos sistemas heterocíclicos con promisorio actividad farmacológica, ha habido un progreso significativo en la búsqueda de estrategias para generar nuevos agentes para el tratamiento de múltiples patologías, es así como el laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular continuando con la investigación encaminada hacia el desarrollo de nuevos híbridos moleculares, en especial aquellos modelos con potencial actividad antiparasitaria, fitopatogénica y antitumoral, espera hacer un aporte modesto en la búsqueda de soluciones a dichas problemáticas. Por lo tanto, este trabajo de investigación fue encaminado hacia la obtención de una pequeña quimioteca de nuevos compuestos híbridos tetrahidroquinolina/isoxazol polifuncionalizados, a través de una ruta sencilla y versátil, que involucra potentes reacciones de cicloadición como lo son la reacción de imino Diels-alder en su versión polar o catiónica y la cicloadición 1,3-dipolar.

1. ESTADO DEL ARTE

1.1. Las tetrahydroquinolinas

1.1.1. Compuestos tetrahydroquinolínicos y su importancia biológica

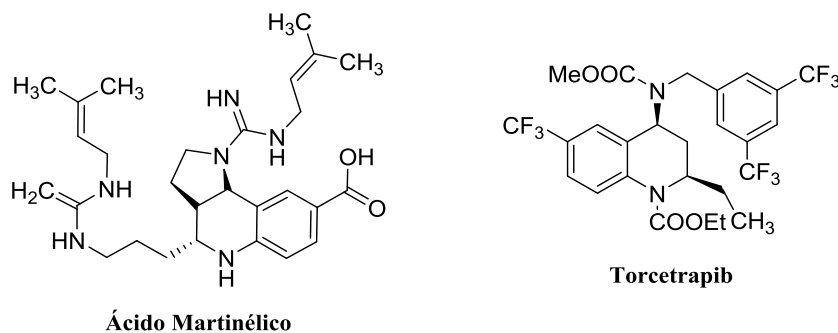
Desde el descubrimiento en el siglo XVII del alcaloide quinina como un potente agente antimalárico [1], las quinolinas han sido de gran interés, tanto para la química orgánica como para la química medicinal, debido a sus diferentes y marcadas propiedades farmacológicas. Dicho alcaloide es extraído de una planta del género *Cinchona officinalis*, comúnmente conocida como la quina [2]. Hoy en día los estudios e investigaciones que se llevan a cabo con respecto a esta familia de compuestos, han permitido ampliar considerablemente su diversidad estructural, introduciendo sustituyentes de diferentes tipos que, a su vez han potenciado algunas de sus propiedades farmacológicas. Las tetrahydroquinolinas, por su parte, por ser análogos reducidos de los compuestos quinolínicos, cuentan con una amplia gama de representantes naturales o sintéticos con marcada actividad biológica, lo que a su vez, las convierte en excelentes candidatas de investigación para los químicos orgánicos y medicinales [3,4].

Las tetrahydroquinolinas son compuestos heterocíclicos que presentan un esqueleto carbonado de dos anillos fusionados, uno de benceno y otro de piperidina. Los derivados tetrahydroquinolínicos han sido ampliamente estudiados y tal como se mencionó anteriormente, muchos de sus análogos estructurales son compuestos bioactivos. Dentro de las propiedades farmacológicas reportadas para estos compuestos, vale la pena destacar la actividad antibacteriana, asociada a algunos derivados que permiten contrarrestar varias bacterias Gram-negativas [5,6]. Otros derivados tetrahydroquinolínicos también han demostrado una marcada actividad antifúngica [6] y potente actividad antineoplásica [7]. Actualmente, estas problemáticas son consideradas grandes retos de la medicina moderna y demandan del descubrimiento de nuevos agentes bioactivos.

Dentro de la familia de los compuestos tetrahydroquinolínicos con bioactividad relevante se encuentra el agente CP-529,414 mejor conocido como torcetrapib, (Pfizer), un poderoso inhibidor de la proteína colesterol éster transferasa [8] y el ácido martinélico, un alcaloide

aislado de las raíces de la planta *Martinella iquitosensis*, con actividad antibacterial y conocido potente antagonista de la bradiquinina [9,10] (Figura 1).

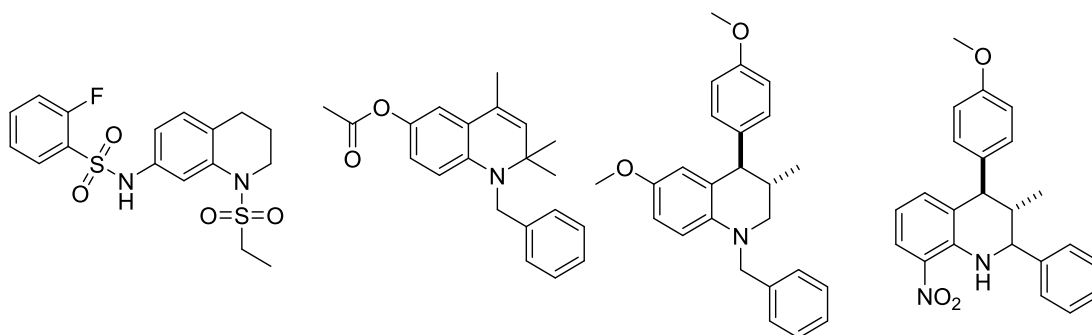
Figura 1. Compuestos tetrahydroquinolínicos bioactivos.



Por otro lado, el estudio de algunas enfermedades tropicales como la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas, ambas infecciones parasitarias causadas por protozoos flagelados del genero *Leishmania* y *Trypanosoma*, son consideradas amenazas serias de salud pública en países subdesarrollados. Dichas enfermedades han llamado la atención de la comunidad científica con el objeto de buscar agentes bioactivos menos tóxicos y mucho más efectivos para estas enfermedades.

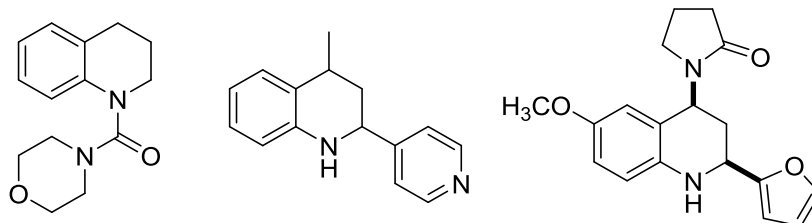
Dentro del amplio número de compuestos heterocíclicos, las tetrahydroquinolinas se han venido postulando como fuertes candidatos como agentes quimioterapéuticos, para combatir este tipo de enfermedades. En diferentes estudios reportados en la literatura, se ha podido comprobar la potente actividad biológica de estos compuestos frente a diferentes parásitos patógenos, incluidos *T. cruzi*, *L. chagasi*, y el popular *P. falciparum*, parásito causante de la enfermedad de la malaria. [11,12] (Figura 2).

Figura 2. Compuestos tetrahydroquinolínicos con potente actividad antiparasitaria.



Además de las enfermedades tropicales causadas por parásitos, las infecciones producidas por hongos patógenos, son una fuerte amenaza para la salud de la población mundial y especialmente en pacientes inmunosuprimidos. Al igual que en el caso de las bacterias, los hongos pueden llegar a mutar y generar resistencia, de modo que pueden contrarrestar la acción de la mayoría de los agentes antimicóticos comúnmente empleados. Lo anterior, ha incentivado la búsqueda de nuevos compuestos heterocíclicos con una potente actividad antifúngica, capaces de contrarrestar las infecciones fúngicas de una manera más selectiva y segura. Algunos compuestos tetrahydroquinolínicos han mostrado una promisoriosa actividad antifúngica (Figura 3) [13-15].

Figura 3. Compuestos tetrahydroquinolínicos con potente actividad antifúngica.



Además de las propiedades farmacológicas ya mencionadas para las tetrahydroquinolinas, estos compuestos también han exhibido, entre otras, actividad inhibitoria de algunas enzimas claves para el desarrollo de tratamientos más efectivos contra enfermedades del sistema nervioso [16,17] y del sistema circulatorio [18], y han sido propuestos como agentes antiinflamatorios [19]. Con base en lo anterior, se han venido desarrollando metodologías sintéticas que permitan acceder de manera fácil y eficiente a la construcción del anillo tetrahydroquinolínico, sin duda un farmacóforo clave en el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos.

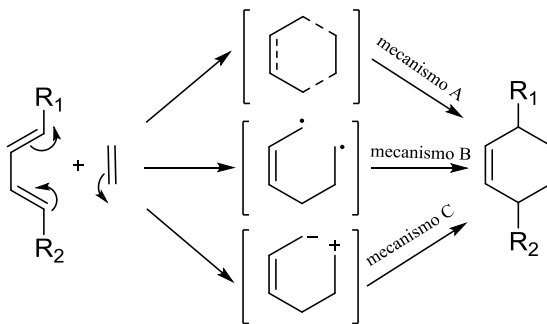
1.1.2. Reacción de Diels-Alder (DA)

La reacción de Diels-Alder [4+2] fue propuesta por O. Diels y K. Alder en 1928 [20], es una de las herramientas más usadas en la química orgánica para obtener cicloaductos de seis (6) miembros. Generalmente, esta reacción transcurre a temperatura ambiente o con un leve calentamiento en un disolvente adecuado y en algunos casos se utilizan como catalizadores

ácidos de Lewis. Esta reacción se define como una reacción de cicloadición entre un dieno conjugado y un alqueno o alquino (dienófilo) para producir un cicloaducto de seis (6) miembros. La reacción de DA es impulsada por la formación de dos nuevos enlaces σ que son energéticamente más estables que los enlaces π [21].

Muchos autores afirman que la reacción se lleva a cabo mediante un mecanismo concertado. Sin embargo, en otros artículos se afirma que el mecanismo se lleva a cabo por medio de un mecanismo no concertado [22], de hecho existen tres posibles mecanismos propuestos para esta reacción (Esquema 1), el mecanismo *a*, en donde el estado de transición es hexacíclico y no existen intermediarios; el mecanismo *b*, donde un extremo del dieno se une a un extremo del dienófilo para dar primero un di-radical y luego se unen ambos extremos para dar el respectivo cicloaducto y por último, el mecanismo *c*, en donde los enlaces se dan luego de un movimiento de e^- con un intermediario zwitteriónico [23].

Esquema 1. Posibles mecanismos propuestos para la reacción de Diels-Alder.



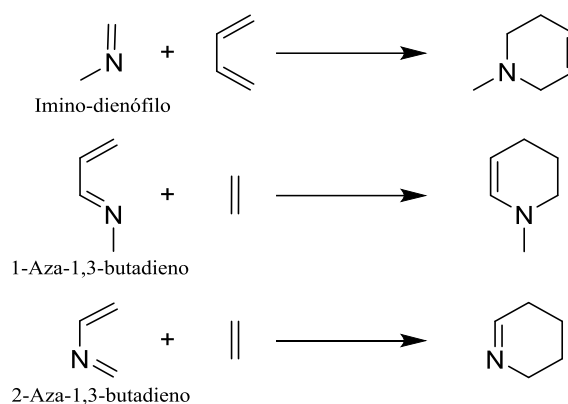
1.1.2.1. Reacción de imino Diels-Alder

Muchos productos naturales incluidos los alcaloides, presentan dentro de su andamiaje molecular un anillo de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno dentro de su esqueleto, incluidas las tetrahydroquinolinas y tal como se demostró anteriormente, muchos de estos compuestos presentan propiedades farmacológicas relevantes (antitumoral, antibacterial, antiparasitaria, entre otras) [17], gracias a dichas propiedades existe un gran número de metodologías para construir este esqueleto heterocíclico. Una de las rutas sintéticas más utilizadas para acceder a este tipo de compuestos es la reacción de imino Diels-

Alder (iDA), la cual proporciona, además de un control regio- y diastereoselectivo, también con el empleo de catalizadores adecuados hasta un control enantioselectivo. La reacción de iDA puede llevarse a cabo de tres formas diferentes (Esquema 2), en el primer caso, la imina se emplea como el dienófilo, el cual a su vez reacciona con un dieno rico en electrones para formar el correspondiente cicloaducto hexacíclico. En el segundo y tercer caso, la base de Schiff hace parte del dieno en la posición 1 y en la posición 2, respectivamente.

La reacción de iDA es también conocida como la reacción de Povarov, quien junto con Grigos en los años 60s, reportaron por primera vez el uso de *m*-arilaldiminas como componentes 2-azadiénicos en la síntesis de las 2-fenilquinolinas, utilizando como sustratos una base de Schiff y un vinil éter. Además, utilizaron como catalizador el dieterato trifluoruro de Boro (BF_3OEt_2) y un tratamiento posterior con ácido *p*-toluensulfónico [24].

Esquema 2. Tres variantes básicas en la reacción de imino Diels-Alder.

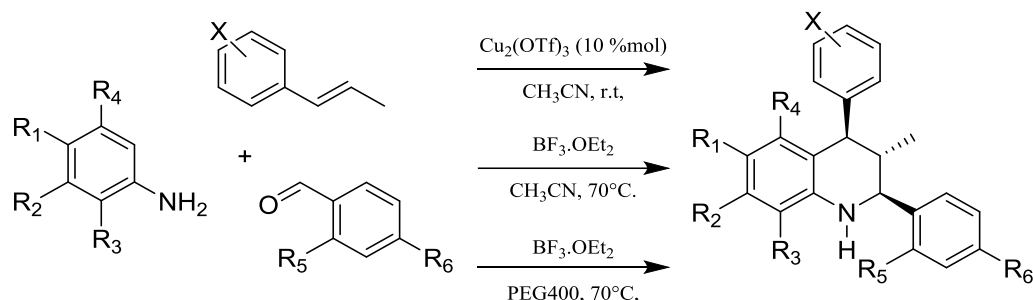


Así como la carbono-Diels-Alder, la imino Diels-Alder es una reacción que se lleva a cabo con buenos rendimientos, bajo condiciones no drásticas, incluida temperatura ambiente o un leve calentamiento. Además, el uso de ácidos de Lewis como catalizadores en esta reacción, está ampliamente reportado [3]. En síntesis, la reacción imino Diels-Alder es una poderosa herramienta sintética que permite, incluso en procesos “one pot”, la construcción de compuestos heterocíclicos de seis miembros que contengan un átomo de nitrógeno [4]

1.1.2.2. Síntesis de tetrahydroquinolinas vía reacción de imino Diels-Alder

Luego de los primeros estudios publicados por Povarov [24] dirigidos a la síntesis de 2-fenilquinolinas, la reacción de imino Diels-Alder se convirtió en una de las metodologías preferidas para acceder a los compuestos tetrahydroquinolínicos. Desde entonces los químicos orgánicos han venido desarrollando múltiples estudios encaminados en mejorar y diversificar esta herramienta en diferentes procesos sintéticos. Esta reacción cuenta con un gran número de reportes en la literatura y se conoce de antemano, que generalmente sus rendimientos de reacción son buenos. El Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular ha realizado importantes aportes en el estudio de la metodología incluidas aquellas que involucran conceptos de la química sostenible y se han reportado la síntesis de un importante número de compuestos tetrahydroquinolínicos, algunos de ellos con actividad biológica relevante (Esquema 3) [25- 27].

Esquema 3. Síntesis de 2,4-diariltetrahydroquinolinas vía reacción de imino Diels-Alder, utilizando diferentes condiciones de reacción.

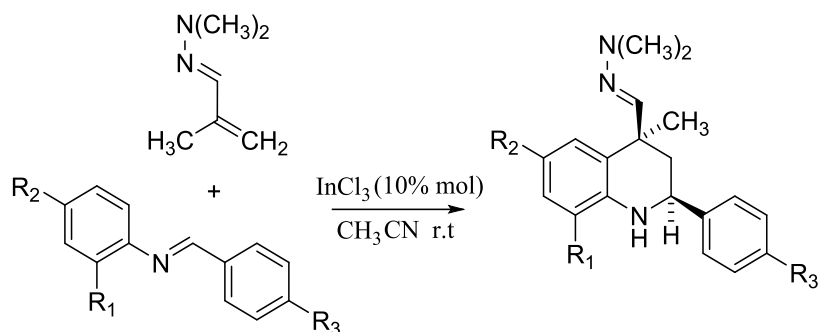


Esta reacción casi siempre va mediada por un catalizador ácido, ya sea un ácido de Lewis o un ácido Bronsted, siempre con la finalidad de que la reacción transcurra en condiciones suaves, en el menor tiempo posible, con buenos rendimientos, especificidad y alta regio-diastereo e incluso enantioselectividad [28, 29].

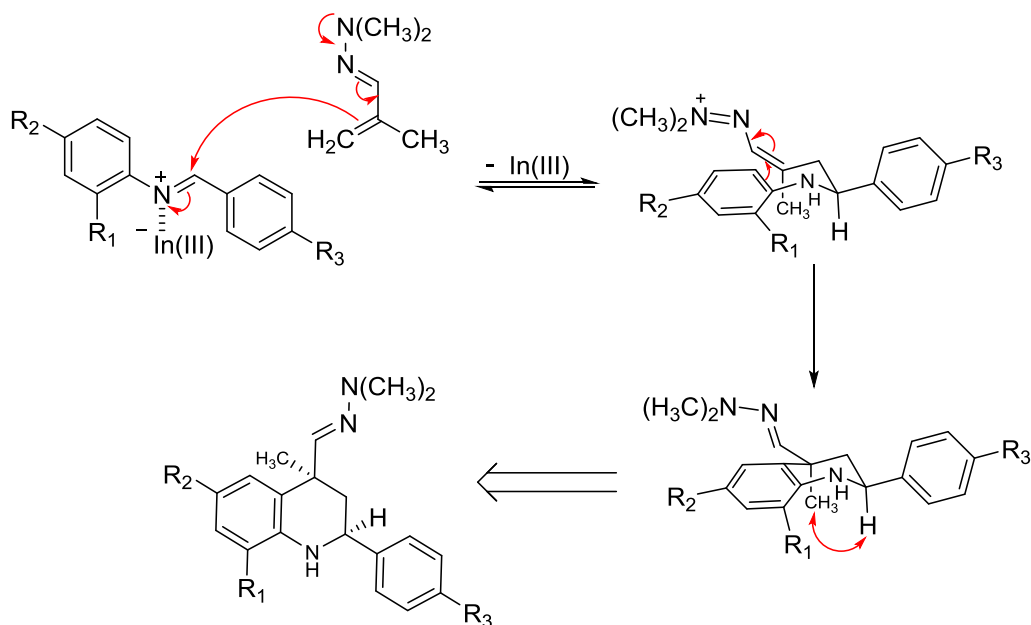
Sin embargo, los ácidos de Lewis son las sustancias más ampliamente utilizadas y reportadas en la literatura en la catálisis de la reacción de imino Diels-Alder y existe en la actualidad gran variedad de estudios donde se reporta su uso como catalizadores en la síntesis de compuestos tetrahydroquinolínicos [4]. Entre los ácidos de Lewis más comúnmente empleados en la reacción iDA se encuentra el tricloruro de Indio (III), el cual ha demostrado ser un eficiente catalizador, tal como lo demostró Sridharan y colaboradores, quienes en el 2007 publicaron la síntesis efectiva y eficiente de una nueva serie de compuestos tetrahydroquinolínicos a temperatura ambiente, utilizando como precursores bases de Schiff

y una hidrazona α,β -insaturada (como dienófilo) y el InCl_3 como catalizador (Esquema 4) [30].

Esquema 4. Síntesis de tetrahidroquinolinas 2,4-disustituidas via iDA catalizada por InCl_3 .



Esquema 5. Formación del complejo In (III), intermediario en la síntesis estereoselectiva del compuesto tetrahidroquinolínico.

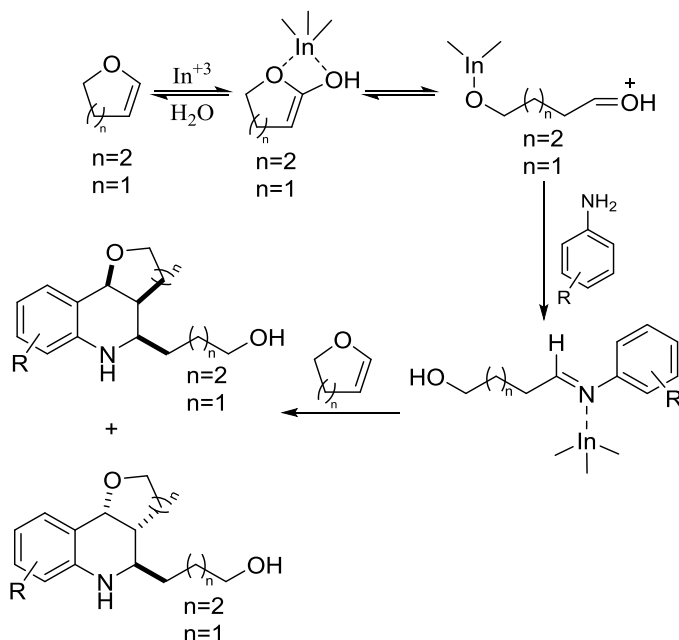


En el mismo reporte, los autores demostraron que la reacción se llevó a cabo con una completa estereoselectividad, dirigida hacia el compuesto con una relación *cis* entre el protón del carbono C-2 y el grupo metílico del carbono C-4. Esta estereoselectividad puede ser explicada asumiendo que el mecanismo de la reacción va a través de la generación de los intermediarios entre la dimetilhidrazona y el complejo de In (III)-imina. La estereoquímica

encontrada para el cicloaducto obtenido, se debe a que la reacción se llevó a cabo a través de un estado de transición con una conformación tipo silla, esto conduce a una disposición ecuatorial preferencial entre los sustituyentes voluminosos de la hidrazona y el grupo arilo (Esquema 5) [30].

Dentro de las ventajas que ofrece el InCl_3 como catalizador en la reacción de imino Diels-Alder es su versatilidad a la hora de emplear un determinado medio de reacción, característica que Zhang y colaboradores mostraron en su trabajo de síntesis de tetrahydroquinolinas a temperatura ambiente, en el que utilizaron InCl_3 como catalizador y agua como disolvente una vez estandarizadas las condiciones de reacción, los autores prepararon una amplia galería de compuestos tetrahydroquinolínicos y plantearon un posible mecanismo mediante el cual se pudieran formar los compuestos obtenidos (Esquema 6). Dicho mecanismo involucra la apertura catalítica mediada por el In (III) del 3,4-dihidro-2H-pirano, el cual a su vez es el dienófilo involucrado en la reacción [31].

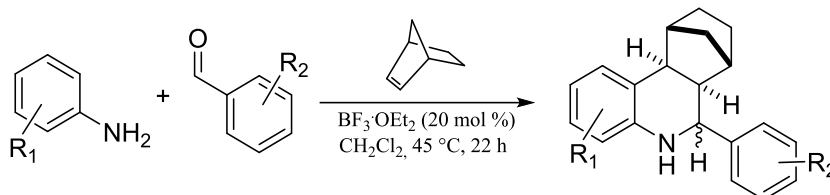
Esquema 6. Síntesis de tetrahydroquinolinas en agua utilizando un proceso domino y empleando InCl_3 como catalizador.



Existen otros ácidos de Lewis ampliamente utilizados como catalizadores en la reacción de imino Diels-Alder, como es el caso del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ un catalizador robusto que permite en

algunas ocasiones el empleo de condiciones poco drásticas, ni altas temperaturas de reacción. Smith y colaboradores mostraron en uno de sus trabajos la utilización de este ácido de Lewis como catalizador en la síntesis de compuestos tetrahydroquinolínicos norborneno anelados (Esquema 7) [32].

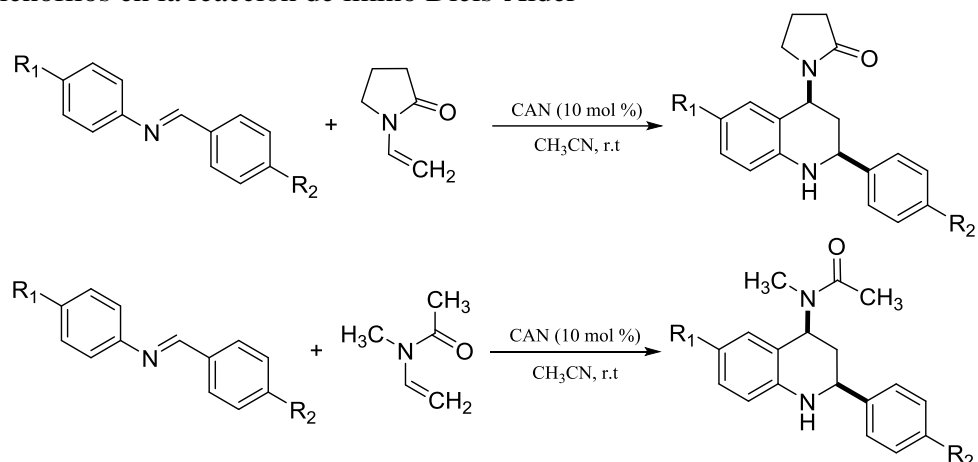
Esquema 7. Síntesis de tetrahydroquinolinas catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ norborneno como dienófilo en la reacción iDA.



A pesar de que la reacción de cicloadición entre las *N*-bencilidenanilinas obtenidas *in situ* entre las diferentes aminas y aldehídos, y el norborneno, el cual a su vez actúa como dienófilo, podría conducir a la obtención de seis (6) posibles estereoisómeros, en este caso se pudo demostrar nuevamente la alta diastereoselectividad asociada a la reacción de iDA al obtener solo el producto de cicloadición exo. Dicha estereoselectividad para la reacción de iDA catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ también ha sido reportada para la obtención de tetrahydroquinolinas, incluso con muy buenos rendimientos de reacción [22].

Otro catalizador interesante y que ha demostrado ser efectiva para la síntesis regio- y diastereoselectiva de tetrahydroquinolinas es el Nitrato de Cerio y Amonio (IV), mejor conocido como CAN, un catalizador empleado en la reacción de imino Diels-Alder para acceder a una significativa quimioteca de compuestos tetrahydroquinolínicos. Un ejemplo de lo anterior fue el trabajo de Han y colaboradores quienes reportaron la síntesis de una importante serie de tetrahydroquinolinas polisustituidas utilizando como dienófilos *N*-vinil acetamidas tales como la *N*-vinil-2-pirrolidona, la *N*-metil-*N*-vinilacetamida y la *N*-vinil acetamida, las cuales se caracterizan por su buena reactividad como dienófilos en la reacción de iDA o reacción de Povarov (Esquema 8) [33].

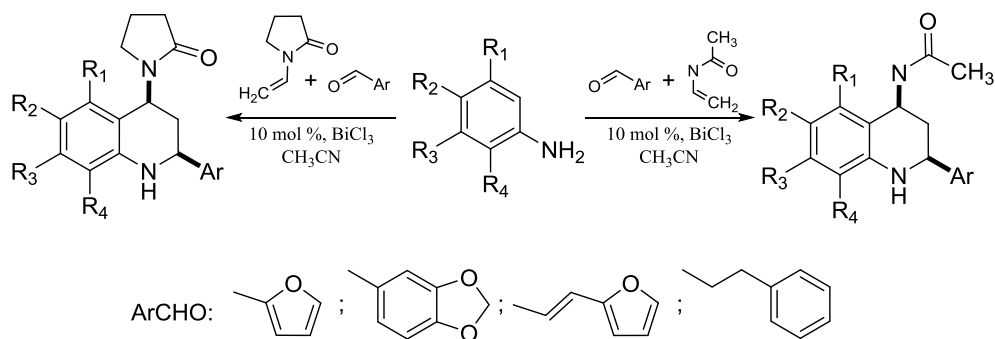
Esquema 8. Obtención de tetrahidroquinolinas catalizada por CAN, utilizando enaminas como dienófilos en la reacción de imino Diels-Alder



La lista de ácidos de Lewis o Bronsted que han demostrado catalizar eficientemente la reacción de imino Diels-Alder dirigida hacia la síntesis de derivados tetrahidroquinolínicos es amplia e incluyen el SnCl₂ [34], el Sb₂(SO₄)₃ (sulfato de antimonio) [35], el ácido 4-nitroftálico [36], además de otros ácidos que han mediado dicha reacción con rendimientos de reacción entre buenos y excelentes [37].

Dentro de este importante número de ácidos de Lewis reportados, vale la pena mencionar el tricloruro de bismuto (BiCl₃) como uno de los ácidos más empleados para catalizar la reacción de iDA. En este sentido, Kouznetsov y colaboradores, reportaron la síntesis efectiva de nuevos derivados tetrahidroquinolínicos utilizando la *N*-vinilpirrolidin-2-ona y la *N*-vinilacetamida como dienófilos, y bajo condiciones suaves de reacción (Esquema 9) [38].

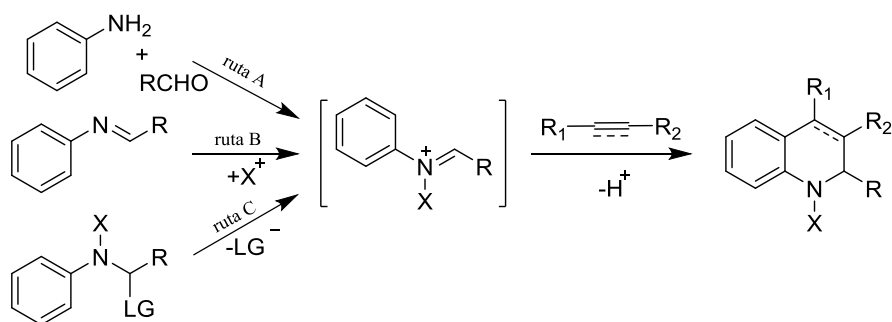
Esquema 9. Síntesis de tetrahidroquinolinas vía reacción imino Diels-Alder, usando BiCl₃ como catalizador.



1.1.2.3. Reacción de imino Diels-Alder catiónica

La reacción de iDA catiónica se lleva a cabo, cuando durante la reacción se genera una especie 2-azabutadieno catiónica, la cual puede ser generada de distintas formas como se puede ver en el esquema 10 [39]. Por la ruta *a* se lleva a cabo la condensación de arilaminas con compuestos carbonílicos, que en presencia de una fuente de protones forman el respectivo 2-azabutadieno catiónico. Este camino podría competir con la doble cicloadición, la cual puede ocurrir cuando el producto inicial resulte condensado, reaccionando con una segunda molécula de aldehído adicional y participe en la segunda cicloadición.

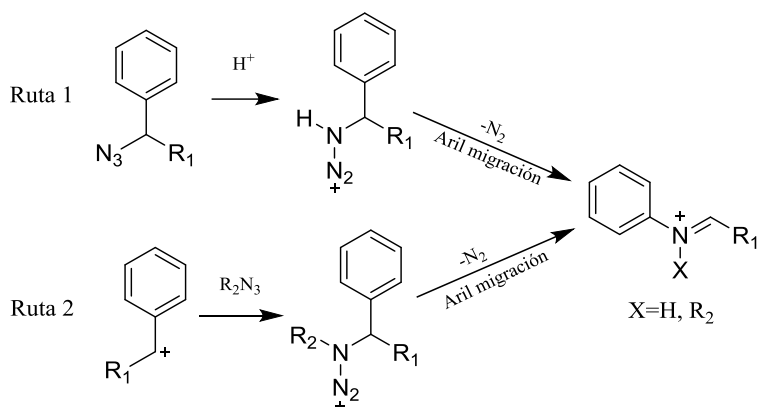
Esquema 10. Diferentes rutas empleadas para la obtención del 2-azabutadieno catiónico intermediario.



En la ruta *b*, la imina preformada es tratada con un ácido prótico o un ácido de Lewis. Por último, en la ruta *c*, la pérdida *in situ* de un grupo saliente ionizable produce el ion iminio. La adición de ácidos de Lewis en este tipo de reacción catiónica ha demostrado gran versatilidad y se ha promovido como una buena fuente para la obtención de anillos tetrahydroquinolínicos.

Por otro lado, para la ruta *c*, han sido reportados varios ejemplos para la obtención de los iones 2-azabutadienos catiónicos. Sin embargo, los ejemplos más relevantes son cuando son empleadas azidas como precursoras y en particular se encuentran dos casos, el primero es la descomposición de la azida promovida por ácidos, lo que conlleva a un rearrreglo en los iones aminodiazonio (ruta 1), y el segundo es una reacción de Schmidt de las azidas con carbocationes (ruta 2), que también conduce a una reorganización de los iones aminodiazonio (Esquema 11) [40].

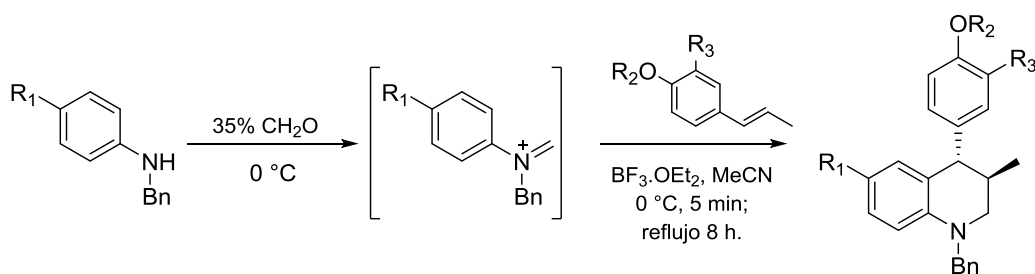
Esquema 11. Formación del ion iminio a través de la descomposición de una azida.



1.1.2.4. Síntesis de tetrahydroquinolinas sintetizadas vía reacción iDA catiónica

La versión catiónica de la reacción iDA no cuenta con el gran número de reportes bibliográficos, de la iDA. Sin embargo, existe evidencia bibliográfica que demuestra que esta ruta sintética llega a ser un camino importante en la obtención de nuevos productos tetrahydroquinolínicos. Romero y Kouznetsov, en uno de sus trabajos en el 2010 reportaron el uso de esta ruta sintética para el acceso a nuevos compuestos *N*-bencil tetrahydroquinolínicos, obtenidos a partir de bencilaminas preformadas, y los fragmentos isoeugenol y *trans*-anetol. En esta reacción se utilizó el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador, y se llevó a cabo a una temperatura de 0°C [41] (Esquema 12).

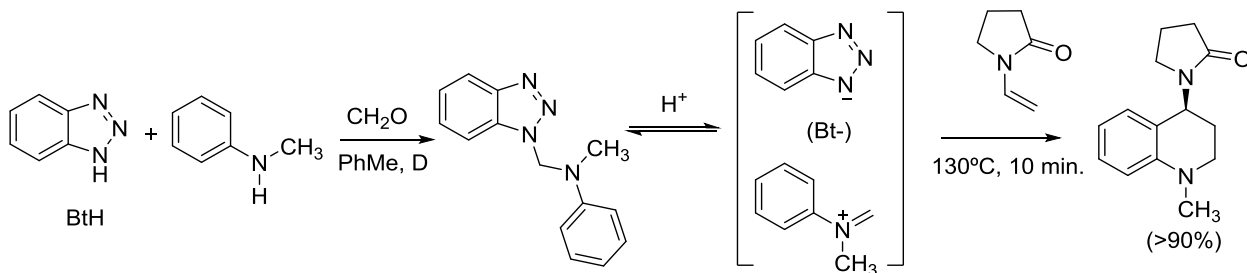
Esquema 12. Obtención de nuevas tetrahydroquinolinas *N*-benciladas vía la reacción iDAcat.



Otro ejemplo muy clásico para la síntesis de compuestos tetrahydroquinolínicos fue reportado por Katritzky e involucró el uso del benzotriazol (BtH) como un poderoso auxiliar o mediador en la síntesis de tetrahydroquinolinas polisustituidas, a través de un intermediario 2-azabutadiénico catiónico obtenido *in situ*. Los derivados del benzotriazol (*N*-alquil-1-fenil-1*H*-benzotriazol-1-ilmetanaminas), resultaron ser sustratos versátiles y útiles en la reacción

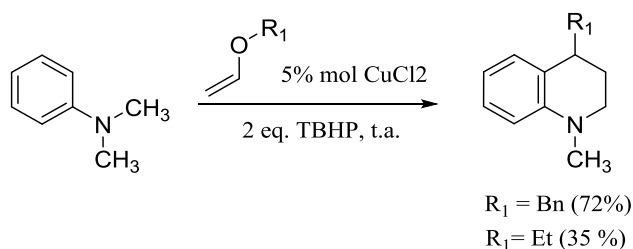
de imino DA catalizada por el ácido *p*-TsOH (Esquema 13). De hecho, en presencia del *p*-TsOH se generan los cationes 2-azadienos, los cuales reaccionan vía un proceso de cicloadición $[4^++2]$ con diferentes enaminas, como la *N*-vinil-2-pirrolidona (NVP), para acceder a las respectivas tetrahydroquinolinas [42].

Esquema 13. Síntesis de tetrahydroquinolinas utilizando benzotriazol como precursor versátil en la reacción iDA catiónica.



Xi y su grupo también propusieron la síntesis de compuestos tetrahydroquinolínicos a través de una reacción iDA catiónica. En este caso, partieron de *N*-metil-*N*-alquilaminas y alquil vinil éteres empleando las condiciones oxidativas del *t*-butilhidroperóxido (TBHP) en presencia de CuCl_2 como catalizador, lo que permitió la formación de las respectivas *N*-metil tetrahydroquinolinas 4-sustituidas [43] (Esquema 14).

Esquema 14. Síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de *N*-metil-*N*-alquilaminas.



1.2. Los Isoxazoles

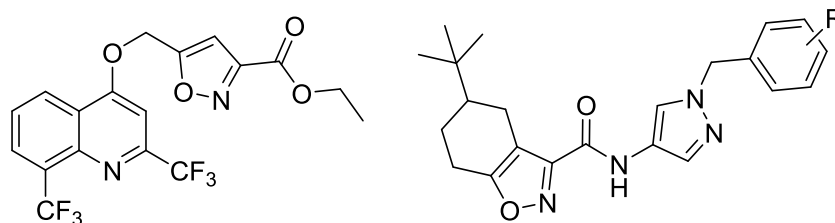
1.2.1. Compuestos isoxazólicos y su importancia biológica

Tal como se mencionó anteriormente los compuestos heterocíclicos siempre han resultado de gran interés para los investigadores. Esto se debe, en parte, a la actividad biológica encontrada en muchos de estos compuestos o en sus análogos posteriormente sintetizados. Además de las tetrahydroquinolinas, existen otras familias de compuestos heterocíclicos de renombrada importancia para la investigación en la química orgánica como es el caso de los isoxazoles, heterociclos aromáticos de cinco (5) miembros, que presentan dentro de su esqueleto carbonado dos heteroátomos, uno de oxígeno y otro de nitrógeno. Al igual que las tetrahydroquinolinas estos heterociclos han demostrado gran relevancia farmacológica.

De hecho este tipo de anillo heterocíclico ha mostrado ser un farmacóforo importante, entendiendo como farmacóforo el conjunto de rasgos estéricos y electrónicos que son necesarios para asegurar la mejor respuesta biológica de un compuesto frente a un blanco, y que además está presente en muchos alcaloides y productos aislados de fuentes naturales y otros de origen sintético que cuentan con actividad biológica notable [44, 45].

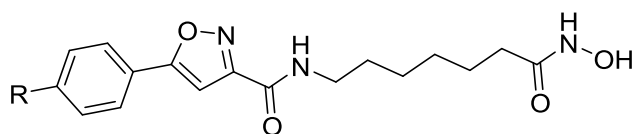
Dentro de las actividades biológicas que se les asocian a los compuestos heterocíclicos que contienen como esqueleto central un anillo isoxazólico, se puede mencionar la actividad antitubercular reportada para algunos de sus análogos estructurales. En la figura 4 se pueden apreciar dos de los compuestos que resultaron tener actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*, al inhibir la pantotenato sintetasa, enzima crucial para las funciones intracelulares totalmente necesarias para la supervivencia de la bacteria [46, 47].

Figura 4. Compuestos isoxazólicos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*.



Por otro lado la búsqueda de tratamientos cada vez menos agresivos para el paciente y más selectivos con la enfermedad, es uno de los principios en la investigación contra el cáncer. Esta búsqueda se lleva a cabo en muchos campos de la ciencia e involucra los compuestos heterocíclicos que contienen un isoxazol dentro de su estructura molecular. Muchos estudios se han llevado a cabo en torno a la actividad biológica que puedan presentar algunos isoxazoles sintetizados [48, 49], dichos estudios también se extienden a la inhibición de enzimas que puedan controlar de forma selectiva un proceso celular y a su vez pueda causarle un daño catastrófico a la célula impidiendo su correcto funcionamiento. Un compuesto que mostró gran actividad biológica frente a este tipo de comportamiento es el agente conocido como BEProFL, por lo cual se obtuvieron análogos estructurales con una actividad antitumoral mejorada (Figura 5) [50, 51].

Figura 5. Compuestos con núcleo isoxazólico, análogo heterocíclico del BEProFL, con potente actividad antitumoral.



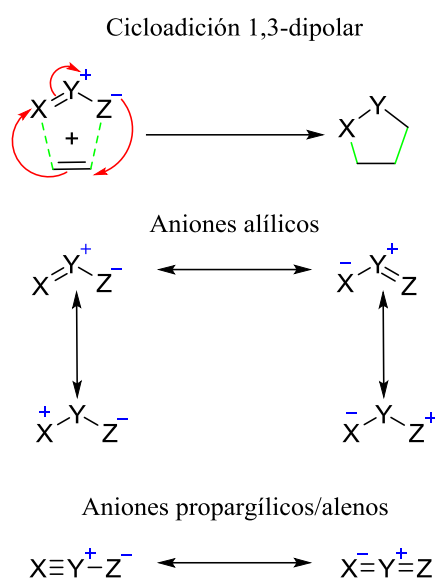
Son numerosos los estudios que se han realizado alrededor de la actividad biológica de los compuestos isoxazólicos, encontrando entre otras, actividad contra la leishmaniasis [52], actividad antibacteriana [53], como herbicidas [54], y actuando como analgésicos y antiinflamatorios [55]. Como se observa, los isoxazoles son heterociclos muy atractivos para la investigación en la química orgánica, y en especial para la química orgánica sintética y medicinal.

1.2.2. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar es una de las herramientas sintéticas más utilizadas para la preparación de cicloaductos heterocíclicos de 5 miembros. Los primeros estudios con esta reacción se remontan a finales del siglo XIX cuando Curtius y Buchner estudiaron la reacción entre el éster diazoacético y éteres α,β -insaturados [56]. En esta reacción se hace reaccionar una especie reactiva con tres (3) átomos que puede electrónicamente formar un

dipolo con $4 e^- \pi$ denominado 1,3-dipolo, y un reactivo con dos (2) átomos y con $2 e^- \pi$ que se denomina dipolarófilo [57]. Al igual que en la reacción de iDA, en la cicloadición 1,3-dipolar la reacción se lleva a cabo mediante la interacción de $[4\pi + 2\pi]$ electrones. En este caso se llega a la formación de un anillo de 5 miembros muchas veces con alta regio- y estereoselectividad propia de las reacciones de cicloadición. El esquema general para la reacción se muestra en el esquema 15 [21].

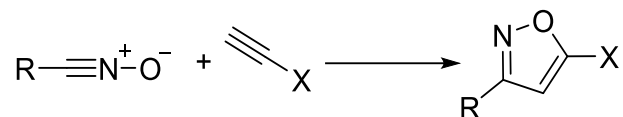
Esquema 15. Estructura general de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar y estructuras básicas de los dipolos.



1.2.2.1 Óxidos de nitrilo como fuentes de dipolos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar

Los óxidos de nitrilo son compuestos con un átomo de nitrógeno cargado positivamente y un átomo de oxígeno cargado negativamente unidos mediante un enlace sigma, lo cual los convierte en buenos candidatos a 1,3-dipolos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Estos dipolos generalmente reaccionan al interactuar con un dipolarófilo (alqueno o alquino) para permitir la formación, generalmente regioselectiva del respectivo cicloaducto isoxazólico (Esquema 16).

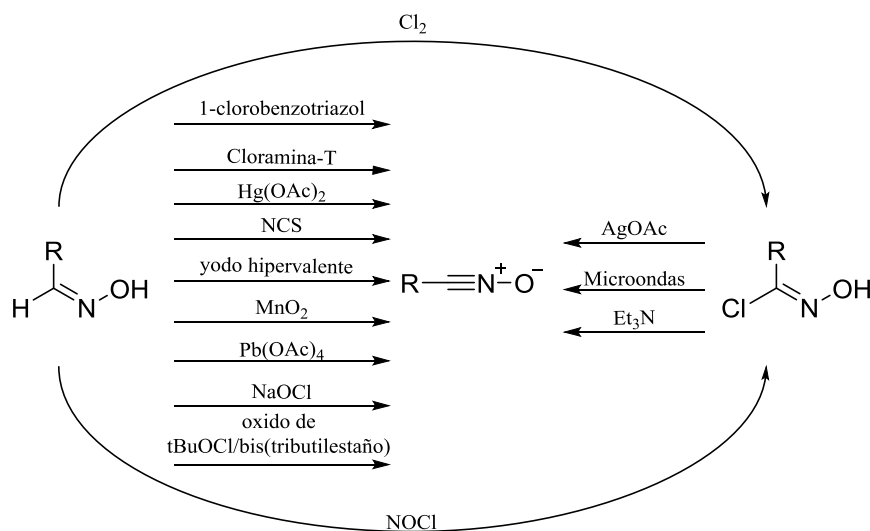
Esquema 16. Esquema general de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar utilizando óxidos de nitrilo.



Para la generación de los óxidos de nitrilo existe una importante variedad de métodos, dentro de los que se encuentran la deshidrogenación oxidativa de aldoximas, deshidratación de nitrocompuestos con arilsocianatos, entre otros. Sin embargo, la generación de cloruros de hidroximoilo generados a partir de oximas es quizá el método más atractivo para acceder a los respectivos óxidos de nitrilo, por lo que fueron los precursores seleccionados para este trabajo de investigación. Una de las razones por las cuales se optó por esta ruta, es sin duda el fácil acceso a los reactivos en el laboratorio, y de las condiciones suaves de reacción que se requieren para llevar a cabo la generación *in situ* del 1,3-dipolo, clave en la formación del anillo isoxazólico.

Las formas más comunes para la formación de óxidos de nitrilo a partir de oximas son la cloración con cloro molecular (Cl_2), la reacción con *N*-clorosuccinimida (NCS), empleando cloruro de nitrosilo, y finalmente con el económico y fácilmente asequible hipoclorito de sodio (NaOCl) (Figura 6). [57]

Figura 6. Rutas comúnmente utilizadas para acceder a los óxidos de nitrilo a partir de las oximas.



Cabe destacar que los óxidos de nitrilo son a menudo inestables a temperatura ambiente y necesitan ser formados *in situ* y en la presencia del dipolarófilo para que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar transcurra. A continuación se describen varios ejemplos reportados en la literatura relacionados con la síntesis de isoxazoles a través de esta ruta [57,58].

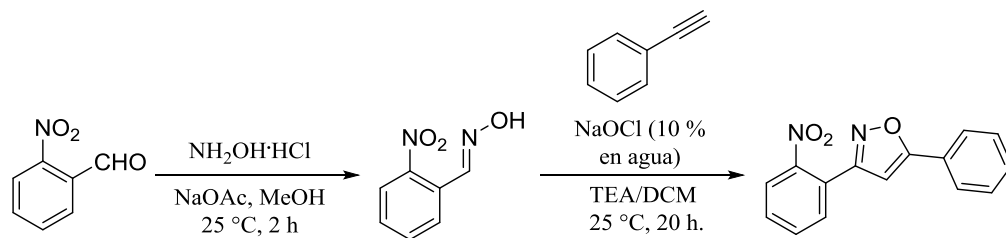
1.2.2.2 Síntesis de isoxazoles vía reacción de cicloadición 1,3-dipolar con óxidos de nitrilo

Como se puede notar y tal como se mencionó anteriormente la síntesis de isoxazoles por medio de la generación *in situ* de óxidos de nitrilo, obtenidos a partir de oximas, es una de las rutas más utilizadas para la formación de este heterociclo de cinco (5) miembros. Aquí solo se seleccionaron tres posibles rutas o ejemplos para llegar o acceder a los respectivos óxidos de nitrilo. Sin embargo, en este punto vale la pena mencionar que existen muchos otros métodos (Figura 6).

1.2.2.3. Síntesis de isoxazoles mediada por hipoclorito de sodio (NaOCl)

Los óxidos de nitrilo, como ya se mencionó, pueden ser generados a partir de cloruros de hidroximoilo, los cuales se generan a su vez, a partir de oximas obtenidas de aldehídos alifáticos o aromáticos. El hipoclorito de sodio (NaOCl) es un reactivo poderoso, económico y asequible, para la transformación efectiva de oximas en los respectivos óxidos de nitrilo. Por tanto, el NaOCl ha sido ampliamente reportado en la literatura científica por su utilización en la síntesis de isoxazoles. Kumar y colaboradores reportaron el uso de este reactivo para acceder a derivados isoxazólicos 3,5-disustituidos, empleando como precursor *o*-nitrobenzaldehído y como dienófilo el etinilbenceno vía una reacción de cicloadición 1,3-dipolar. A pesar de que la mayoría de las veces la reacción no presenta una alta regioselectividad, en este caso se vio favorecida, debido a la presencia del grupo nitro en el anillo aromático, en el carbono 3-C del isoxazol (Esquema 17) [59].

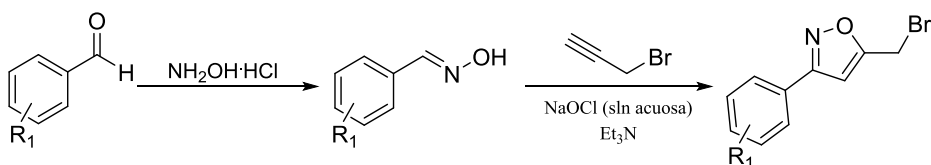
Esquema 17. Síntesis de isoxazoles utilizando como precursor la oxima del *o*-nitrobenzaldehído.



Sammelson y colaboradores también emplearon protocolos similares a los reportados por Kamar para sintetizar una nueva serie de compuestos isoxazólicos, pero emplea como precursor la oxima del *o*-metoxibenzaldehído [60]. En ambos casos la síntesis transcurre con buenos rendimientos y en adición, varios de los derivados presentaron actividad biológica relevante; este tipo de moléculas cuenta con una buena actividad herbicida, debido a la inhibición del fotosistema II, el cual es un transportador de electrones importantes para las plantas y en especial en las especies dicotiledóneas [53].

Por otro lado, Liu y colaboradores reportaron la síntesis de una nueva familia de isoxazoles utilizando una diversa clase de aldehídos aromáticos, los cuales se hicieron reaccionar con hidrocloreuro de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$), para generar las oximas correspondientes, las cuales, a su vez, reaccionaron con el bromuro de propargilo, en presencia de NaOCl (soln acuosa) y trietilamina (Esquema 18) [53].

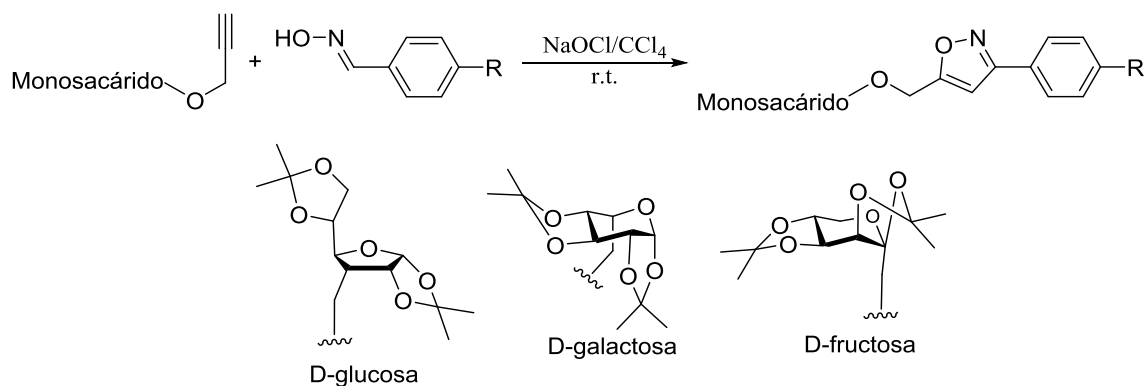
Esquema 18. Síntesis de isoxazoles 1,3-disustituidos empleando como dipolarófilo bromuro de propargilo.



Dentro del gran número de ejemplos de síntesis de isoxazoles sobresale el trabajo reportado por Gaamoussi y colaboradores [61], quienes reportaron la síntesis de nuevos isoxazoles unidos a diferentes monosacáridos empleando condiciones similares a las anteriormente

expuestas. Dichos carbohidratos permiten potenciar la actividad biológica de los derivados isoxazólicos ya que mejoran sus propiedades farmacocinéticas (Esquema 19).

Esquema 19. Síntesis de isoxazoles a partir de monosacáridos propargilados y oximas de benzaldehídos *p*-sustituídos.

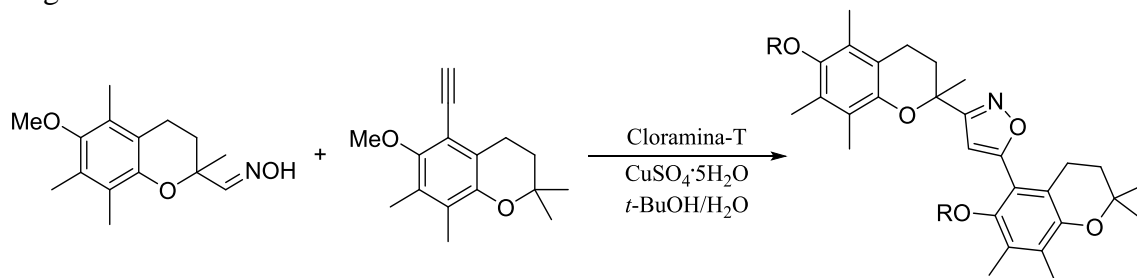


Tal como quedó ampliamente demostrado, existe una gran cantidad de trabajos reportados sobre la síntesis de isoxazoles utilizando la formación de oximas y la posterior unión con el dipolarófilo en presencia de NaOCl, lo cual permitió proponer la utilización de dicha ruta como la metodología más adecuada para acceder a los respectivos isoxazoles híbridos propuestos en este trabajo de investigación [62,63].

1.2.2.4. Síntesis de isoxazoles mediada por Cloramina-T y N-cloro succinimida (NCS)

Otra de las formas o metodologías para acceder a los respectivos óxidos de nitrilo, para su posterior ciclación y la obtención de los isoxazoles, corresponde al empleo de la Cloramina-T y la N-cloro succinimida (NCS) con las oximas preformadas. En este sentido, Koufaki y su grupo mostraron en uno de sus trabajos la síntesis con buenos rendimientos de reacción de una serie de isoxazoles 3,5-dicromanos sustituidos con marcada actividad neuroprotectora *in vitro*, y mínima citotoxicidad (Esquema 20).

Esquema 20. Síntesis regioselectiva de isoxazoles utilizando cloramina-T como agente halogenante de la oxima.

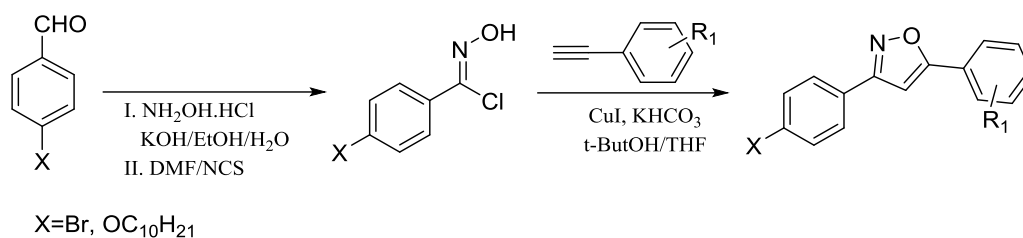


Tal como se puede apreciar en el esquema 20, la síntesis reportada por Koufaki emplea una oxima preformada a partir de un benzopirano carboxaldehído disuelta en t-BuOH/H₂O, dicha oxima en presencia de cloramina-T trihidratada y utilizando cantidades catalíticas de CuSO₄·5H₂O da paso a la formación del dipolo, el cual reacciona con el respectivo dipolarófilo alquino para finalmente obtener los isoxazoles 3,5-benzopiran-5-il sustituidos con una gran regioselectividad [64].

Por su parte, Dadiboyena y colaboradores también reportaron la síntesis efectiva y regioselectiva de isoxazoles empleando como metodología sintética la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Al igual que los ejemplos anteriormente descritos, las respectivas ariloximas fueron previamente preparadas, y éstas a su vez, se hicieron reaccionar *in situ* con cloramina-T para acceder al respectivo cloruro de hidroximoilo, precursores de los ya descritos óxidos de nitrilo.

Otra de las metodologías utilizadas para acceder a sus respectivos derivados de isoxazol que se encuentra ampliamente reportada, es aquella en donde se utiliza *N*-clorosuccinimida (NCS) como agente halogenante de las oximas precursoras, así lo reporta Vieira y colaboradores en uno de sus trabajos, en el cual realizó la síntesis de isoxazoles a partir de benzaldehídos *p*-sustituidos y arilalquinos (Esquema 21) [65].

Esquema 21. Síntesis de isoxazoles utilizando p-benzaldehidos y arilalquinos, mediante la obtención de cloruros de hidroximoilo con NCS.



En el trabajo reportado por Viera y su grupo demuestra que una serie de aldoximas fueron eficientemente transformados a los correspondientes cloruros de *N*-hidroxibenzimidolo, utilizando *N*-clorosuccinimida (NCS) en DMF como disolvente. Los isoxazoles en dicho trabajo, fueron obtenidos como cristales líquidos, lo cual resulta muy atractivo para estudios posteriores, en los que se busque ampliar el campo de aplicación de estos compuestos. Así mismo, los autores y sus colaboradores reportaron el uso de la NCS en la síntesis de isoxazoles, haciendo reaccionar las diferentes oximas precursoras con NCS en solución diluida en piridina, seguida de la adición de los correspondientes dipolarófilos seleccionados (alquenos) para acceder a las respectivas isoxazolininas, luego estas isoxazolininas fueron sometidas a un proceso de oxidación con MnO₂ para obtener los respectivos isoxazoles [66]. Tanto la NCS como la cloramina-T, participan como agentes halogenantes de las oximas y en muchos casos son utilizados en la síntesis regioselectiva de derivados isoxazólicos.

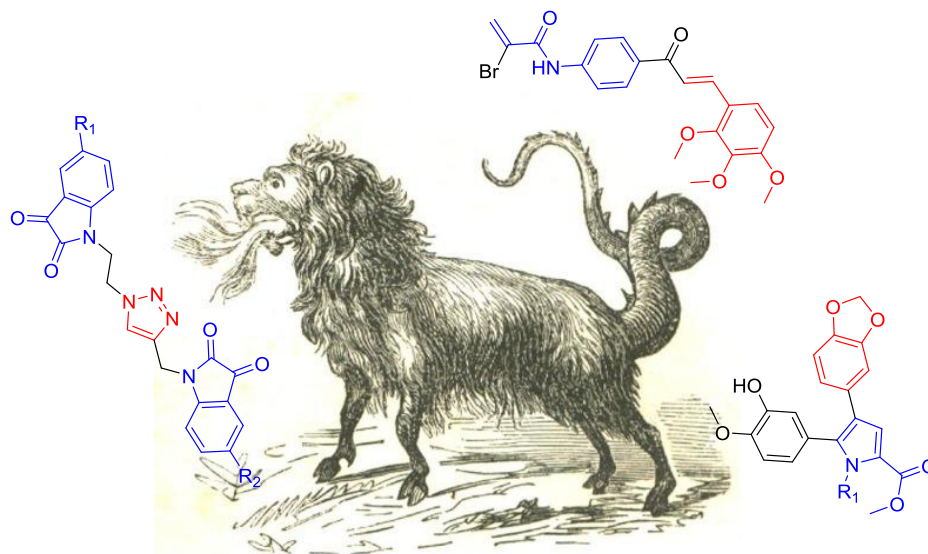
1.3. Híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol

1.3.1. Híbridos moleculares

Tal como la quimera (Figura 7), que en la mitología griega se describe como un monstruo en el que se combinaban características de varios animales (cabeza de león, cuerpo de cabra, cola de serpiente) para dar como resultado un ser extraordinario con poder inmensamente mayor a cada uno de los animales de los que se conformaba, los híbridos moleculares son compuestos en los que se puede identificar dos o más farmacóforos distintos y se espera que la combinación de características de más de un segmento natural o sintético, biológicamente

activo, en una sola molécula resulte en la obtención de un nuevo producto “híbrido molecular” con una actividad farmacológica pronunciada [59].

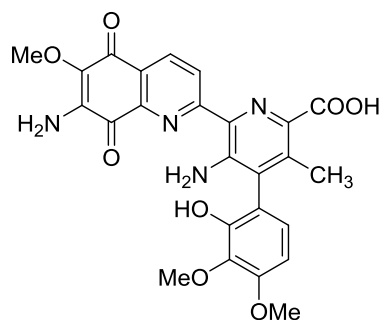
Figura 7. Monstruo mitológico conocido como quimera, un híbrido entre un león, una cabra y una serpiente.



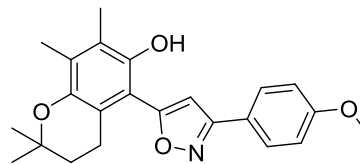
1.3.2. Híbridos moleculares con actividad biológica relevante

La síntesis de nuevos híbridos moleculares, por lo general, se lleva a cabo siempre a la espera de que la unión entre dos o más farmacóforos proporcione un considerable aumento de la actividad biológica de uno o ambos fragmentos moleculares, la dualidad o sinergismo como un agente quimioterapéutico o como un posible competidor antagonista por un sitio catalítico enzimático. Debido a esto, los estudios realizados en torno a la síntesis y caracterización de híbridos son cada vez más comunes en la literatura [67]. Kumar y colaboradores [68], en uno de sus trabajos llevaron a cabo la síntesis y la evaluación de la actividad antitumoral de una pequeña librería de híbridos de quinona/isoxazoles, análogos heterocíclicos con actividad antifúngica. Algunas estructuras de híbridos moleculares con el núcleo de la quinona y cromanos con potente actividad antibiótica [69], y protección contra el estrés oxidativo inducido por daño neuronal se pueden apreciar en la figura 8 [64].

Figura 8. Ejemplos de híbridos moleculares con actividad marcada actividad biológica.



Streptonogrin
-antibiotico-

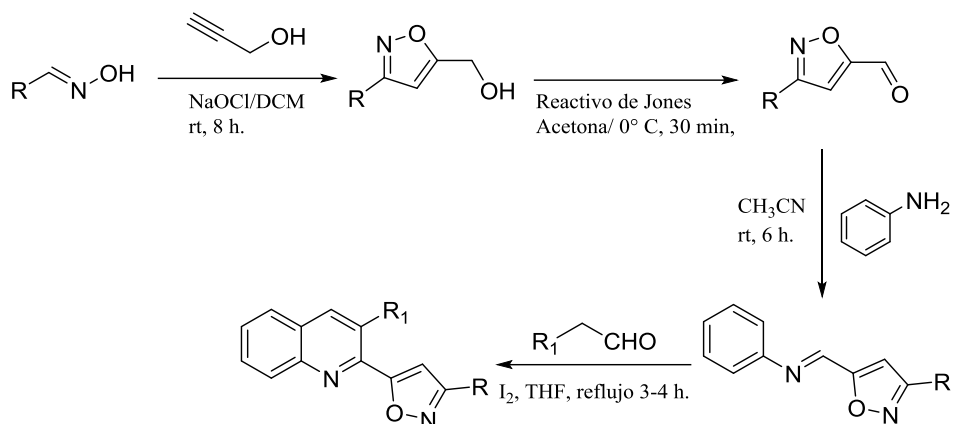


Isoxazol/cromano
-actividad contra el estres oxidativo-

1.3.3. Híbridos moleculares derivados de quinolina e isoxazoles

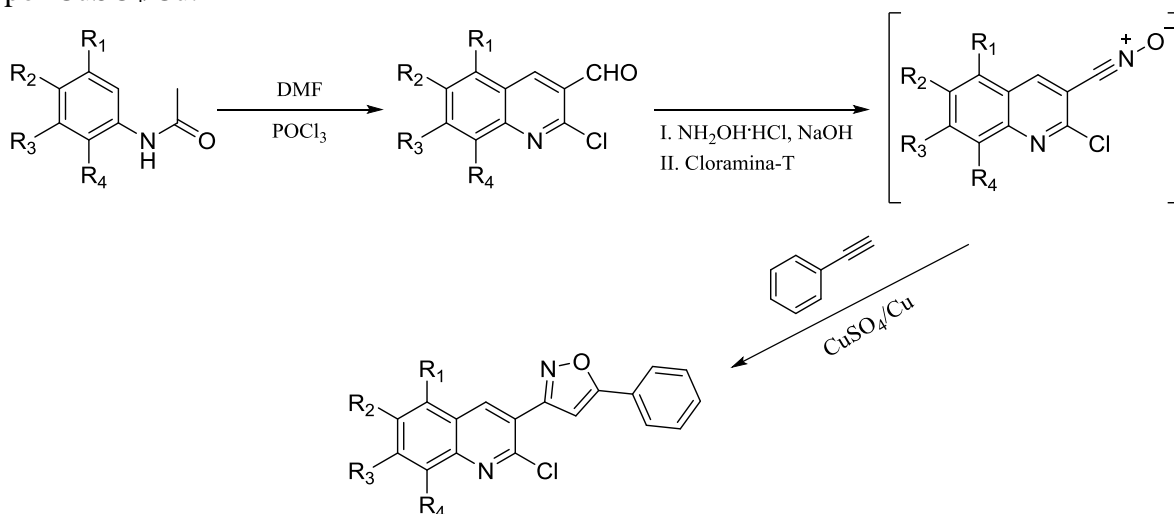
A pesar de que hace varios años se vienen sintetizando un importante número de híbridos moleculares de derivados de la quinolina o del núcleo isoxazol por separado, son pocos los ejemplos que se encuentran en la literatura donde se sinteticen híbridos que contenga ambos heterociclos en la misma estructura. Algunos de estos ejemplos incluyen, entre otros, el trabajo reportado por Rao y colaboradores, quienes reportaron la síntesis de híbridos moleculares quinolina/isoxazol, a través de la ruta sintética descrita en el esquema 22. La metodología empleada inicia con la síntesis de los respectivos isoxazoles, utilizando aldoximas y propargil alcohol, en presencia de NaOCl y diclorometano como disolvente. Luego el grupo hidroxilo de los cicloaductos obtenidos fue oxidado al aldehído por medio de una reacción con el reactivo de Jones. Dicho aldehído fue utilizado como precursor para obtener diferentes iminas las cuales fueron finalmente sometidas a una reacción de ciclación catalizada por yodo molecular para la obtención del anillo quinolínico [62].

Esquema 22. Síntesis multipasos de híbridos moleculares quinolina/isoxazol.



Por otro lado Astudillo y colaboradores reportaron la síntesis de híbridos quinolina/isoxazol, obteniendo como primer anillo heterocíclico los derivados del 3-quinolincarbaldhído, por medio de una reacción empleando el reactivo Vilsmeier (DMF/ POCl_3) y diferentes anilinas polisustituídas. El núcleo quinolínico se hizo reaccionar en presencia de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y NaOH para obtener la oxima correspondiente. Luego de la adición de Cloramina-T permitió la obtención del óxido de nitrilo, el cual se hizo reaccionar con fenilacetileno para obtener el segundo núcleo heterocíclico del híbrido quinolina/isoxazol (Esquema 23) [70].

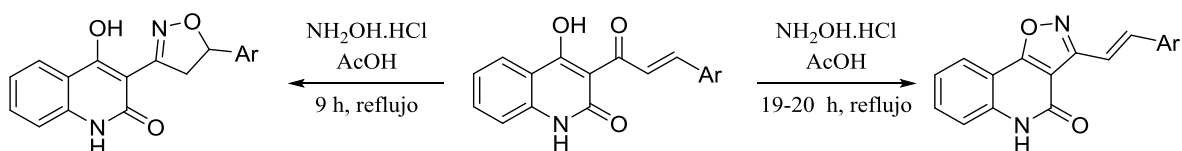
Esquema 23. Síntesis regioselectiva de híbridos moleculares quinolina/isoxazol catalizada por CuSO_4/Cu .



Este tipo de síntesis y ruta sintética que permite acceder a híbridos moleculares con núcleos de la quinolínica e isoxazol, es una herramienta útil para acceder a compuestos con relevancia biológica y además por su simpleza y eficiencia son objeto de investigación [47,71].

Como último ejemplo de la síntesis de híbridos moleculares quinolina e isoxazolés vale la pena nombrar el trabajo reportado por Sarveswari y su grupo, quienes a través de una misma metodología y utilizando compuestos quinolónicos como precursores y como mediador de la reacción $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ en AcOH llevaron a cabo la síntesis de híbridos quinolina/isoxazol y quinolina/isoxazolona. Dichos autores encontraron que a diferentes tiempos de reacción a reflujo se puede privilegiar la obtención de uno de los dos híbridos moleculares mencionados (Esquema 24) [72].

Esquema 24. Síntesis de híbridos moleculares quinolona e isoxazol/isoxazolona mediada por cloruro de hidroxilamina.



2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades producidas por bacterias y hongos patógenos en los seres humanos y en especial en pacientes inmunosuprimidos, son de gran relevancia y representan una gran amenaza para la población mundial, especialmente en países tropicales y subtropicales. Desafortunadamente, algunos de estos microorganismos no son susceptibles a los fármacos de amplio espectro y requieren, en consecuencia, de algunos tratamientos específicos debido a que han desarrollado resistencia a estos fármacos. Además, ciertas bacterias pueden llegar a mutar para contrarrestar la acción de agentes antimicrobianos comunes. Por lo tanto, el desarrollo de compuestos que ofrezcan una nueva alternativa, económica y viable, es un campo de gran importancia en todos los países.

Las tetrahydroquinolinas han sido compuestos heterocíclicos de gran importancia, gracias a su amplia presencia en la naturaleza y/o su aprovechamiento en la farmacología. Un representante de esta clase de compuestos es la Tuberosina B, la cual demostró ser potente agente antibacteriano frente a la bacteria que produce la Tuberculosis. Lo anterior permite una vez más, proponer a las tetrahydroquinolinas como modelos atractivos para llevar a cabo esta investigación [47]. Por otro lado, los derivados isoxazólicos también han mostrado actividad farmacológica relevante, dentro de las que se destaca la actividad antibacterial, entre otras [6].

Con base en lo anterior, la síntesis de nuevos compuestos híbridos polifuncionalizados con los núcleos tetrahydroquinolínico e isoxazólico, su caracterización estructural y posteriores estudios farmacológicos, es de gran relevancia y actualidad. En este sentido, este proyecto pretendió responder la siguiente pregunta de investigación ¿será posible obtener a través de una metodología sintética simple y eficiente los respectivos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol polifuncionalizados propuestos, vía reacción de imino Diels-Alder catiónica y la cicloadición 1,3-dipolar?

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL:

Sintetizar y caracterizar estructuralmente una serie de nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolinas/isoxazoles polifuncionalizados, empleando como herramienta sintética las reacciones de cicloadición imino Diels-Alder catiónica y la reacción de cicloadición 1,3-Dipolar.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Sintetizar las *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidinil-1'-il) tetrahydroquinolinas **7-10**, a partir de diferentes anilinas *p*-sustituidas, formaldehído y la *N*-vinil-pirrolidin-2-ona vía reacción de cicloadición imino Diels-Alder “*one pot*” de tres componentes.
- Preparar las arilaldoximas metoxi polisustituidas **6a-d**, a partir de los diferentes aldehídos benzaldehído, 4-metoxibenzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, precursoras de los 1,3 dipolos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.
- Llevar a cabo la cicloadición 1,3-dipolar entre las arilaldoximas metoxi polisustituidas y las *N*-Propargil-4-(2'-oxopirrolidinil-1'-il) tetrahydroquinolinas para acceder a los respectivos híbridos moleculares tetrahydroquinolinas/isoxazoles polifuncionalizados propuestos **13-28**.
- Caracterizar cada compuesto sintetizado en cada una de las etapas sintéticas por métodos instrumentales como infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas (ESI-MS) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN, mono y bidimensional).
- Preparar cantidades representativas de los compuestos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol polifuncionalizados para enviar a diferentes bioensayos *in vitro*, especialmente para antibacteriales, antifúngicos y antitumorales.

4. PARTE EXPERIMENTAL

Materiales y reactivos

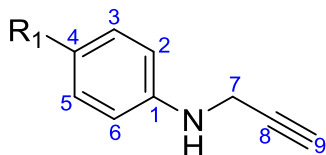
El control de las reacciones y el análisis preliminar de la pureza de cada compuesto obtenido fue monitoreado por cromatografía en capa delgada (CCD) con placas cromatográficas de sílica gel PF₂₅₄ en hojas de aluminio marca MERCK. Cada patrón de elución en las cromatoplasas se reveló mediante el uso de una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a 366 y 254 nm. Los reactivos empleados para la síntesis de cada una de las moléculas propuestas fueron obtenidos a través de las compañías Merck y Aldrich y fueron utilizados sin purificaciones adicionales. Los disolventes usados en las reacciones y durante la purificación de los respectivos productos fueron destilados y secados previamente a su uso. La separación y purificación de cada compuesto se realizó mediante cromatografía en columna (CC) utilizando como soporte sólido gel de sílice de (60-120 mesh) y como eluyentes se emplearon mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo en proporciones necesarias.

Equipos

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se realizó mediante las distintas técnicas instrumentales. Los espectros infrarrojo (IR) fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro BRUKER tensor 27 con celda BRUKER platinum ATR. las observaciones se registraron en la escala de número de onda cm^{-1} . Los espectros de masas realizaron mediante inyección directa de los compuestos (solubilizados en MeOH) a un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (ESI) y analizador de trampa iónica (IT). El equipo operó en modo Full scan positivo a 300 °C de temperatura y 4500 V en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8 L/min y presión de 30 psi. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ¹H, ¹³C, COSY, HSQC, HMBC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER Ultrashield-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente y como referencia.

4.1. Síntesis de las *N*-propargilanilinas precursoras, a través de una reacción clásica de sustitución nucleofílica

Figura 9. Estructura de las *N*-propargilanilinas-4-sustituidas obtenidas a partir de anilinas y bromuro de propargilo.



<i>Comp.</i>	<i>R₁</i>
1	H
2	CH ₃
3	OCH ₃
4	Cl
5	CH ₂ CH ₃
6	F

Metodología general

La síntesis de las *N*-propargilanilinas **1-6** se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente metodología general: A una solución en dimetilformamida (DMF) anhidra de las correspondientes anilinas (1.8 mmol), se le adicionó yoduro de potasio (0.1 mmol) y carbonato de sodio anhidro (2 mmol). La mezcla se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego fue colocada en un baño de hielo a 0 °C durante otros 15 minutos. Una vez cumplido el tiempo, desde un embudo de adición, se agregó gota a gota y durante 5 minutos una solución también en DMF anhidra de bromuro de propargilo (1 mmol). Luego de finalizada la adición del bromuro, la mezcla se mantuvo a 0 °C durante otros 20 minutos. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente y atmósfera abierta durante 12-15 horas, indicado por cromatografía en capafina (CCF). El crudo de reacción se diluyó en agua y se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 mL), la fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener las *N*-propargilanilinas puras.

4.1.1. *N*-propargilanilina (1**):** Empleando 1.43 g (15.20 mmol) de anilina, 0.725 mL (8.41 mmol) de bromuro de propargilo, 1.78 g (16.82 mmol) de carbonato de sodio (Na₂CO₃) y

0.14 g (0.85 mmol) de yoduro de potasio (KI), todo disuelto en 20 mL de DMF, se obtuvieron 0.98 g (0.014 mmol) del compuesto **1**; Aceite amarillo claro; **Rto.** 51 %; **IR** (ATR): 3400.94, 3286.46, 2923.04, 1601.28, 1502.53, 1313.97, 1255.53 cm^{-1} .

4.1.2. N-propargil-4-metilanilina (2): Empleando 1.81 g (17 mmol) de 4-metilanilina, 1.1 mL (10.2 mmol) de bromuro de propargilo, 2.04 g (19.3 mmol) de Na_2CO_3 y 0.16 g (0.09 mmol) de KI, todo disuelto en 20 mL de DMF, se obtuvieron 0.66 g (4.52 mmol) del compuesto **2**; Aceite naranja; **Rto.** 46 %; **IR** (ATR): 3391.21, 3253.88, 2916.36, 1613.06, 1516.45, 1259.16, 801.57, 665.51 cm^{-1} .

4.1.3. N-propargil-4-metoxianilina (3): Empleando 2.14 g (17.4 mmol) de 4-metoxianilina, 1.1 mL (10.2 mmol) de bromuro de propargilo, 1.96 g (18.5 mmol) de Na_2CO_3 y 0.17 g (1 mmol) de KI, todo disuelto en 20 mL de DMF, se obtuvieron 0.76 g (4.72 mmol) del compuesto **3**; Aceite naranja; **Rto.** 48 %; **IR** (ATR): 3372.94, 3281.34, 2934.21, 1508.57, 1439.62, 1230.38, 1031.75, 818.17, 635.44 cm^{-1} .

4.1.4. N-propargil-4-cloroanilina (4): Empleando 2.33 g (18.3 mmol) de 4-cloroanilina, 1.2 mL (11.1 mmol) de bromuro de propargilo, 2.09 g (19.7 mmol) de Na_2CO_3 y 0.11 g (0.7 mmol) de KI, todo disuelto en 20 mL de DMF, se obtuvieron 0.67 g (4.04 mmol) del compuesto **4**; Aceite naranja oscuro; **Rto.** 41 %; **IR** (ATR): 3406.69, 3292.91, 2928.42, 1726.97, 1599.99, 1497.48, 1311.86, 1245.33, 814.76, 636.86 cm^{-1} .

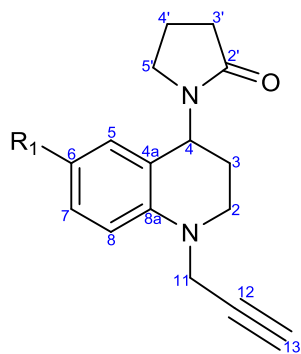
4.1.5. N-propargil-4-etilanilina (5): Empleando 1.44 g (12 mmol) de 4-etilanilina, 0.9 mL (8.3 mmol) de bromuro de propargilo, 2.01 g (18.9 mmol) de Na_2CO_3 y 0.17 g (1 mmol) de KI, todo disuelto en 20 mL de DMF, se obtuvieron 0.61 g (3.8 mmol) del compuesto **5**; Aceite naranja oscuro; **Rto.** 47 %; **IR** (ATR): 3396.09, 3285.68, 2961.69, 1614.64, 1516.76, 1311.38, 1257.38, 820.58, 645.08 cm^{-1} .

4.1.6. N-propargil-4-fluoroanilina (6): Empleando 1.34 g (12.4 mmol) de 4-fluoroanilina, 0.9 mL (8.3 mmol) de bromuro de propargilo, 2.1 g (20 mmol) de Na_2CO_3 y 0.16 g (0.9 mmol) de KI, todo disuelto en 20 mL de DMF, se obtuvieron 0.81 g (5.4 mmol) del

compuesto **6**; Aceite naranja oscuro; **Rto.** 61 %; **IR** (ATR): 3403.8, 3294.84, 2841.64, 1612.71, 1506.64, 1313.79, 1213.03, 818.65, 638.82 cm^{-1} .

4.2. Obtención de las nuevas *N*-propargil tetrahydroquinolinas, vía reacción imino Diels Alder catiónica de tres componentes empleando InCl_3 como catalizador (**7-12**)

Figura 10. Estructura de las *N*-Propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il) tetrahydroquinolinas sintetizadas.



<i>Comp.</i>	<i>R₁</i>
7	H
8	CH ₃
9	OCH ₃
10	Cl
11	CH ₂ CH ₃
12	F

Metodología General:

Una solución de las *N*-propargilanilinas preformadas (1 mmol) y formaldehído (37% en metanol) (2 mmol) en 10 mL de CH_3CN anhidro se agito a temperatura ambiente y atmósfera abierta durante 15-20 minutos. A esta solución se le agregó InCl_3 (20 % mol) también disuelto en CH_3CN anhidro (5 mL), la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente 25 minutos. Luego se adicionó gota a gota una solución de *N*-vinil-2-pirrolidona (2 mmol) en 5 mL de CH_3CN . Esta mezcla se dejó en agitación durante 3 horas, terminada la reacción (CCF), la mezcla se diluyó en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener las *N*-Propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)tetrahydroquinolinas purificadas.

4.2.1. *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (7**):** Empleando 0.540 g (4.12 mmol) de la *N*-propargilanilina preformada **1**, 0.687 g (8.47 mmol) de

formaldehído y 0.944 g (8.49 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, utilizando 0.185 g (0.85 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.651 g (2.56 mmol) de la THQ **7**; Sólido amarillo claro; **pf.** 88-90 °C; **Rto.** 73 %; **IR** (ATR): 3223.97, 2962.66, 2929.39, 2912.51, 2856.11, 1663.33, 1420.82, 1332.59, 1191.81, 751.15 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.95-2.03 (2H, m, 4'-H), 2.06-2.20 (2H, m, 3-H), 2.15 (1H, t, *J*=2.48, 13-H), 2.44-2.50 (2H, m, 3'-H), 3.06-3.26 (2H, m, 5'-H), 3.27-3.43 (2H, m, 2-H), 3.96 (1H, dd, *J*=18.1, 2.4 Hz, 11-Ha), 4.06 (1H, dd, *J*=18.1, 2.4 Hz, 11-Hb), 5.40 (1H, dd, *J*= 9.0, 8.8 Hz, 4-H), 6.72 (1H, dd, *J*=7.4, 1 Hz, 6-H), 6.76 (1H, d, *J*= 8.9 Hz, 8-H), 6.90 (1H, dt, *J*= 7.6, 1.2 Hz, 5-H), 7.16 (1H, tdd, ³*J*= 8.9, *J*=1.7, 0.6 Hz, 7-H); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.37 (4'-C), 26.80 (3-C), 31.57 (3'-C), 40.92 (11-C), 43.83 (5'-C), 47.51 (2-C), 47.83 (4-C), 72.15 (13-C), 79.11 (12-C), 112.98 (8-C), 118.23 (6-C), 121.11 (4a-C), 128.08 (5-C), 128.59 (7-C), 145.37 (8a-C), 175.54 (2'-C). **ESI-EM** (*m/z*, %): 170.0 (2.7) [M-C₄H₇NO]⁺, 277.1 (65.7) [M+Na]⁺, 531.1 (100) [2M+Na]⁺. *Anal. Calculado para* C₁₆H₁₈N₂O (254.3 g/mol) C, 75.56; H, 7.13; N, 11.01.

4.2.2. *N*-propargil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (8): Empleando 0.395 g (2.72 mmol) de la *N*-propargil-4-metilnilina preformada **2**, 0.462 g (5.65 mmol) de formaldehído y 0.625 g (5.62 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, utilizando 0.11 g (0.51 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.695 g (2.59 mmol) de la THQ **8**; Sólido amarillo; **pf.** 125-127 °C; **Rto.** 95 %; **IR** (ATR): 3212.4, 2951.57, 2890.34, 2097.72, 1667.19, 1500.37, 1332.59, 807.59, 707.28 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.92-2.04 (2H, m, 4'-H), 2.05-2.19 (2H, m, 3-H), 2.14 (1H, t, *J*=2.3 Hz, 13-H), 2.21 (3H, s, 6-CH₃), 2.49 (2H, td, *J*= 8.1, 2.4 Hz, 3'-H), 3.07-3.29 (2H, m, 5'-H), 3.20-3.38 (2H, m, 2-H), 3.95 (1H, dd, *J*= 18, 2.4 Hz, 11-Ha), 4.04 (1H, dd, *J*= 18, 2.4 Hz, 11-Hb), 5.38 (1H, dd, *J*=8.7, 8.2 Hz, 4-H), 6.68 (1H, d, *J*= 8.3 Hz, 8-H), 6.72 (1H, s, 5-H), 6.98 (1H, ddd, *J*= 8.3, 1.5, 0.6 Hz, 7-H); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.42 (4'-C), 20.54 (6-CH₃), 27.05 (3-C), 31.63 (3'-C), 41.12 (11-C), 43.9 (5'-C), 47.61 (2-C), 47.77 (4-C), 72.18 (13-C), 79.20 (12-C), 113.3 (8-C), 121.27 (4a-C), 127.66 (6-C), 128.7 (5-C), 129.21 (7-C), 143.21 (8a-C), 175.53 (2'-C). **ESI-EM** (*m/z*, %): 291.1 (56.19) [M+Na]⁺, 531.1 (6.79) [2M-CH₃+Na]⁺, 559.1 (100) [2M+Na]⁺. *Anal. Calculado para* C₁₇H₂₀N₂O (268.4 g/mol) C, 76.09; H, 7.51; N, 10.44.

4.2.3. N-propargil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (9): Empleando 0.43 g (2.66 mmol) de la *N*-propargil-4-metoxianilina preformada **3**, 0.463 g (5.7 mmol) de formaldehído y 0.601 g (5.4 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, utilizando 0.125 g (0.57 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.688 g (2.42 mmol) de la THQ **9**; Sólido café; **pf.** 154-156 °C; **Rto.** 91 %; **IR** (ATR): 3263.5, 2956.12, 2934.21, 2873.46, 2807.89, 1671.53, 1497.96, 1059.71, 802.74 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.92-2.04 (2H, m, 4'-H), 2.05-2.16 (2H, m, 3-H), 2.14 (1H, t, *J*=2.4 Hz, 13-H), 2.46-2.50 (2H, m, Hz, 3'-H), 3.09-3.3 (2H, m, 5'-H), 3.18-3.35 (2H, m, 2-H), 3.71 (3H, s, 6-OCH₃), 3.91 (1H, dd, *J*= 18.1, 2.4 Hz, 11-Ha), 4.04 (1H, dd, *J*= 18.1, 2.4 Hz, 11-Hb), 5.40 (1H, dd, *J*= 8.8, 6.4 Hz, 4-H), 6.51 (1H, d, *J*= 2.8 Hz, 8-H), 6.72 (1H, d, *J*= 8.9 Hz, 5-H), 6.77 (1H, ddd, *J*= 8.9, 2.8, 0.4 Hz, 7-H); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.42 (4'-C), 26.98 (3-C), 31.55 (3'-C), 41.48 (11-C), 43.7 (5'-C), 47.85 (2-C), 48.00 (4-C), 55.77 (6-OCH₃), 72.33 (13-C), 79.2 (12-C), 113.68 (8-C), 114.06 (5-C), 114.61 (7-C), 122.91 (4a-C), 139.76 (8a-C), 152.53 (6-C), 175.58 (2'-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 307.1 (100) [M+Na]⁺, 591.1 (31.82) [2M+Na]⁺; *Anal. Calculado para* C₁₇H₂₀N₂O₂ (284.36 g/mol) C, 71.81; H, 7.09; N, 9.85.

4.2.4. N-propargil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (10): Empleando 0.5 g (3.29 mmol) de la *N*-propargil-4-cloroanilina preformada **4**, 0.547 g (6.74 mmol) de formaldehído y 0.733 g (6.6 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, utilizando 0.165 g (0.76 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.874 g (2.59 mmol) de la THQ **10**; Sólido amarillo; **pf.** 123-125 °C; **Rto.** 92 %; **IR** (ATR): 3209.02, 2954.46, 2932.76, 2887.44, 2845.98, 1670.56, 1488.8, 1422.27, 1164.35, 809.49 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.97-2.06 (2H, m, 4'-H), 2.06-2.17 (2H, m, 3-H), 2.16 (1H, t, *J*=2.4 Hz, 13-H), 2.48 (2H, m, 3'-H), 3.09-3.28 (2H, m, 5'-H), 3.24-3.43 (2H, m, 2-H), 3.92 (1H, dd, *J*= 18.3, 2.3 Hz, 11-Ha), 4.04 (1H, dd, *J*= 18.3, 2.3 Hz, 11-Hb), 5.36 (1H, dd, *J*= 9.2, 9.1 Hz, 4-H), 6.67 (1H, d, *J*= 8.9 Hz, 8-H), 6.85 (1H, dd, *J*=2.4, 0.7 Hz, 5-H), 7.10 (1H, dd, *J*=8.9, 2.6 Hz, 7-H); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.35 (4'-C), 26.52 (3-C), 31.4 (3'-C), 41.04 (11-C), 43.57 (5'-C), 47.59 (2-C), 47.61 (4-C), 72.46 (13-C), 78.62 (12-C), 114.34 (8-C), 122.94 (6-C), 123.11 (4a-C), 127.43 (5-C), 128.45 (7-C), 143.97 (8a-C), 175.60 (2'-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 311.1 (100) [M+Na]⁺, 599 (98.32) [2M+Na]⁺, 886.2 (5.68) [3M+Na]⁺; *Anal. Calculado para* C₁₆H₁₇ClN₂O (288.7 g/mol) C, 66.55; H, 5.93; Cl, 12.28; N, 9.70.

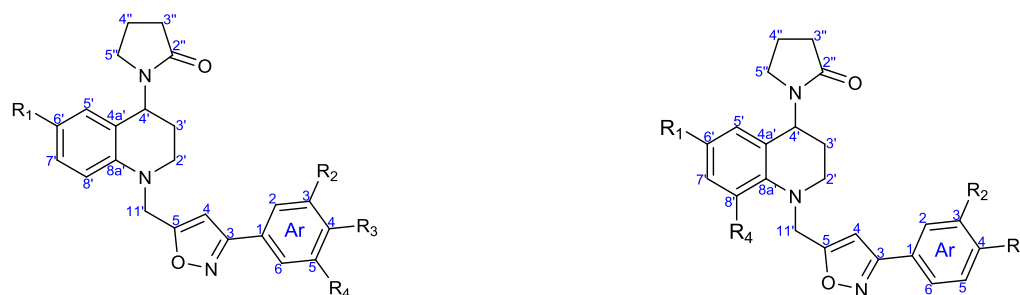
4.2.5. *N*-propargil-6-etil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (11**) :** Empleando 0.61 g (3.83 mmol) de la *N*-propargil-4-etilanilina preformada **5**, 0.63 g (7.7 mmol) de formaldehído y 0.78 g (7.01 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, utilizando 0.16 g (0.7 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.98 g (3.47 mmol) de la THQ **11**; Sólido blanco; **pf.** 106-107 °C; **Rto.** 91 %; **IR** (ATR): 3224.88, 2958.71, 2931.71, 2895.06, 1668.37, 1492.86, 1157.25 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.15 (3H, t, *J*= 7.6 Hz, -CH₃), 1.9-2.02 (2H, m, 4'-H), 2.03-2.16 (2H, m, 3-H), 2.14 (1H, t, *J*= 2.3 Hz, 13-H), 2.44-2.55 (4H, m, 3'-H, -CH₂-), 3.06-3.23 (2H, m, 5'-H), 3.24-3.38 (2H, m, 2-H), 3.95 (1H, dd, *J*= 18.2, 2.3 Hz, 11-Ha), 4.03 (1H, dd, *J*= 18.2, 2.3 Hz, 11-Hb), 5.38 (1H, dd, *J*= 8.2, 6.4 Hz, 4-H), 6.70 (1H, d, *J*= 8.4 Hz, 8-H), 6.73 (1H, d, *J*= 1.7 Hz, 5-H), 7.00 (1H, dd, *J*= 8.4, 1.7 Hz, 7-H); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15.92 (-CH₃), 18.43 (4'-C), 26.99 (3-C), 27.88 (-CH₂-), 31.6 (3'-C), 41.01 (11-C), 43.90 (5'-C), 47.50 (2-C), 47.81 (4-C), 72.13 (13-C), 79.22 (12-C), 113.15 (8-C), 121.07 (6-C), 127.48 (7-C), 127.92 (5-C), 134.08 (4a-C), 143.32 (8a-C), 175.48 (2'-C). **ESI-EM** (*m/z*, %): 305.1 (34.61) [M+Na]⁺, 587.1 (100) [2M+Na]⁺; *Anal. Calculado para* C₁₈H₂₂N₂O (282.39 g/mol) C, 76.56; H, 7.85; N, 9.92.

4.2.6. *N*-propargil-6-fluoro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (12**):** Empleando 0.81 g (5.4 mmol) de la *N*-propargil-4-fluoroanilina preformada **6**, 0.9 g (11 mmol) de formaldehído y 1.1 g (9.9 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, utilizando 0.250 g (1.1 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 1.237 g (4.52 mmol) de la THQ **12**; Sólido blanco; **pf.** 131-132 °C; **Rto.** 85 %; **IR** (ATR): 3302.03, 2935.56, 2954.85, 2812.12, 1670.3, 1500.57, 1421.49, 1190.04 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.95-2.04 (2H, m, 4'-H), 2.05-2.13 (2H, m, 3-H), 2.14-2.16 (1H, m, 13-H), 2.47 (2H, m, 3'-H), 3.07-3.22 (2H, m, 5'-H), 3.24-3.39 (2H, m, 2-H), 3.88 (1H, dd, *J*= 18.2, 2.4 Hz, 11-Ha), 4.04 (1H, dd, *J*= 18.2, 2.4 Hz, 11-Hb), 5.38 (1H, dd, *J*= 9.2, 6.8 Hz, 4-H), 6.61 (1H, ddd, *J*= 9.1, 3.1, 1.0 Hz, 5-H), 6.67 (1H, dd, *J*= 9.1, 4.6 Hz, 8-H), 6.85 (1H, tdd, *J*= 8.5, 3.1, 0.8 Hz, 7-H); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.26 (4'-C), 26.53 (3-C), 31.34 (3'-C), 41.31 (11-C), 43.36 (5'-C), 47.74 (4-C), 47.79 (2-C), 72.41 (13-C), 78.77 (12-C), 114.0 (d, *J*= 22.2 Hz, 7-C), 114.2 (d, *J*= 22 Hz, 5-C), 115.0 (d, *J*= 12 Hz, 8-C), 123.0 (d, *J*= 6 Hz, 4a-C), 141.7 (d, *J*= 2 Hz, 8a-C), 156.0 (d, *J*= 237 Hz, 6-C), 175.59 (2'-C). **ESI-EM** (*m/z*, %): 295.1 (32.00)

$[M+Na]^+$, 567.0 (100) $[2M+Na]^+$; *Anal. Calculado para* $C_{16}H_{17}FN_2O$ (272.32 g/mol) C, 70.57; H, 6.29; F, 6.98; N, 10.29.

4.3. Síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolinas/isoxazoles polifuncionalizados (13-28)

Figura 11. Estructura de los compuestos híbridos moleculares tetrahydroquinolinas/isoxazoles polifuncionalizados sintetizados



<i>Comp.</i>	R_1	R_2	R_3	R_4
<u>13</u>	H	H	H	H
<u>14</u>	H	H	OCH ₃	H
<u>15</u>	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
<u>16</u>	CH ₃	H	H	H
<u>17</u>	CH ₃	H	OCH ₃	H
<u>18</u>	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
<u>19</u>	OCH ₃	H	H	H
<u>20</u>	OCH ₃	H	OCH ₃	H
<u>21</u>	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
<u>22</u>	Cl	H	H	H
<u>23</u>	Cl	H	OCH ₃	H
<u>24</u>	Cl	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃

<i>Comp.</i>	R_1	R_2	R_3	R_4
<u>25</u>	Cl	OCH ₃	OCH ₃	H
<u>26</u>	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	Cl
<u>27</u>	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	Cl
<u>28</u>	Cl	OCH ₃	OCH ₃	Cl

Metodología General

Las *N*-Propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il) tetrahydroquinolinas 7-10 (1 mmol) se disolvieron en 8 mL de diclorometano DCM, luego de agitar la solución durante 10 minutos, se adicionó gota a gota una solución de la correspondiente oxima preformadas sin purificar en 5 mL de DCM (3 mmol). La mezcla se dejó en agitación vigorosa por 10 minutos y una vez

completado el tiempo se agregó trietilamina (TEA) (1 mmol). Esta masa de reacción se llevó a un baño de hielo hasta que la temperatura descendió a 0° C, luego de 15 minutos se adicionaron gota a gota 8 mL de solución 10% p/v de NaOCl comercial (8.6 mmol). La reacción se dejó en agitación entre 4 a 6 horas; terminada la reacción (CCF), la mezcla se diluyó en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener los respectivos híbridos moleculares tetrahydroquinolinas/isoxazoles polifuncionalizados.

4.3.1. 3-(fenil)-5-((4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)isoxazol (13**):** Empleando 0.302 g (1.18 mmol) del compuesto **7**, 0.432 g (3.56 mmol) de la oxima del benzaldehído, 0.121 g de TEA (1.2 mmol) y 8 mL de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.240 g (0.64 mmol) del híbrido molecular **13**; Aceite Naranja; **Rto.** 55 %; **IR** (ATR): 3465.18, 2931.22, 1670.02, 1497.22, 1438.92, 1167.63, 1017.47, 665.17 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.95-2.05 (2H, m, 4''-H), 2.05-2.23 (2H, m, 3''-H), 2.47-2.51 (2H, m, 3''-H), 3.10-3.27 (2H, m, 5''-H), 3.39-3.60 (2H, m, 2'-H), 4.56 (1H, d, *J*=17.5 Hz, 11'-Ha), 4.62 (1H, d, *J*=17.5 Hz, 11'-Hb), 5.41 (1H, dd, *J*= 9.2, 5.4 Hz, 4'-H), 6.37 (1H, s, 4H), 6.66 (1H, d, *J*= 8.6 Hz, 8'-H), 6.70 (1H, dd, *J*= 7.4, 1.0 Hz, 5'-H), 6.89 (1H, td, *J*= 7.4, 1.1 Hz, 6'-H), 7.10 (1H, tdd, *J*= 7.8, 1.6, 0.7 Hz, 7'-H), 7.40-7.43 (3H, m, 3-H_{Ar}, 5-H_{Ar}, 4-H_{Ar}), 7.72-7.76 (2H, m, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.35 (4''-C), 26.70 (3''-C), 31.5 (3''-C), 43.83 (5''-C), 47.71 (11'-C), 47.97 (4'-C), 48.20 (2'-C), 100.38 (4-C), 111.96 (8'-H), 117.11 (6'-C), 120.11 (4a'-C), 126.87 (2-C_{Ar}, 6-C_{Ar}), 127.91 (5'-C), 128.80 (7'-C), 128.83 (1-C_{Ar}), 128.97 (3-C_{Ar}, 5-C_{Ar}), 130.15 (4-C_{Ar}), 144.97 (8a'-C), 162.51 (3-C), 170.00 (5-C), 175.72 (2''-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 289.1 (14.6) [M-C₄H₈NO]⁺, 374.1 (33.1) [M+H]⁺, 396.1 (70.15) [M+Na]⁺, 769.1 (100) [2M+Na]⁺; *Anal. Calculado para* C₂₃H₂₃N₃O₂ (373.46 g/mol): C, 73.97; H, 6.21; N, 11.25.

4.3.2. 3-(4-metoxifenil)-5-((4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)isoxazol (14**):** Empleando 0.279 g (1.10 mmol) del compuesto **7**, 0.488 g (3.22 mmol) de oxima del 4-metoxibenzaldehído, 0.095 g de TEA (0.94 mmol) y 8 mL de solución

al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol), disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.293 g (0.73 mmol) del híbrido molecular **14**; Aceite rojizo; **Rto.** 65 %; **IR** (ATR): 3442.86, 2961.23, 1672.54, 1422.32, 1250.95, 1017.79, 834.85, 531.91 cm^{-1} ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.91-2.08 (2H, m, 4''-H), 2.02-2.21 (2H, m, 3'-H), 2.48 (2H, td, $J=7.7$, 1.0 Hz, 3''H), 3.09-3.27 (2H, m, 5''-H), 3.37-3.59 (2H, m, 2'-H), 3.81 (3H, s, 4- C_{Ar} - OCH_3), 4.53 (1H, d, $J=17.7$ Hz, 11'-Ha), 4.59 (1H, d, $J=17.7$ Hz, 11'-Hb), 5.40 (1H, dd, $J=9.4$, 5.6 Hz, 4'-H), 6.32 (1H, s, 4-H), 6.64 (1H, d, $J=8.5$ Hz, 8'-H), 6.68 (1H, dd, $J=7.4$, 0.9 Hz, 5'-H), 6.88 (1H, td, $J=7.7$, 1.4 Hz, 6'-H), 6.92 (2H, d, $J=8.9$ Hz, 3- H_{Ar} , 5- H_{Ar}), 7.09 (2H, td, $J=7.4$, 1.2 Hz, 7'-H), 7.67 (2H, d, $J=8.9$ Hz, 2- H_{Ar} , 6- H_{Ar}); **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.31 (4''-C), 26.65 (3'-C), 31.47 (3''-C), 43.79 (5''-C), 47.64 (11'-C), 47.94 (4'-C), 48.14 (2'-C), 55.38 (4- C_{Ar} - OCH_3), 100.10 (4-C), 111.93 (8'-C), 114.18 (2- C_{Ar} , 6- C_{Ar}), 117.6 (6'-C), 120.04 (4a'-C), 121.27 (Ar_1 -C), 127.82 (5'-C), 128.24 (3- C_{Ar} , 5- C_{Ar}), 128.67 (7'-C), 144.97 (8a'-C), 161.01 (4- C_{Ar}), 162.02 (3-C), 169.68 (5-C), 175.7 (2''-C); **ESI-EM** (m/z , %): 426.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 829.1 (81.38) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; *Anal. Calculado para* $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (403.48 g/mol): C, 71.44; H, 6.25; N, 10.41.

4.3.3. 5-((4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil) isoxazol (15**):** Empleando 0.101 g (0.4 mmol) del compuesto **7**, 0.212 g (1.01 mmol) de la oxima del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, 0.041 g de TEA (0.4 mmol) y 8 mL de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.137 g (0.3 mmol) del híbrido molecular **15**; Aceite café oscuro; **Rto.** 75 %; **IR** (ATR): 3437.04, 2939.42, 1668.37, 1421.49, 1236.33, 1124.46, 1001.02. 842.87 cm^{-1} ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.89-2.25 (4H, m, 4''-H, 3'-H), 2.44-2.56 (2H, m, 3''H), 3.12-3.35 (2H, m, 5''-H), 3.36-3.70 (2H, m, 2'-H), 3.87 (3H, s, 4- C_{Ar} - OCH_3), 3.91 (6H, s, 3- C_{Ar} - OCH_3 , 5- C_{Ar} - OCH_3), 4.51 (1H, d, $J=16.7$ Hz, 11'-Ha), 4.64 (1H, d, $J=16.7$ Hz, 11'-Hb), 5.34-5.47 (1H, m, 4'-H), 6.32 (1H, s, 4-H), 6.56 (1H, d, $J=7.1$ Hz, 5'-H), 6.64 (1H, d, $J=10.1$ Hz, 8'-H), 6.81-6.85 (1H, m, 7'-H), 6.92-7.06 (2H, m, 2- H_{Ar} , 6- H_{Ar}), 7.27-7.31 (1H, m, 6'-H); **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.33 (4''-C), 26.38 (3'-C), 31.24 (3''-C), 43.53 (5''-C), 47.82 (11'-C), 48.41 (4'-C), 49.98 (2'-C), 56.44 (3- C_{Ar} - OCH_3 , 5- C_{Ar} - OCH_3), 61.02 (4- C_{Ar} - OCH_3), 100.49 (4-C), 104.05 (2- C_{Ar} , 6- C_{Ar}), 113.17 (8'-C), 121.96 (6'-C), 122.55 (1- C_{Ar}), 124.11 (4a'-C), 127.12 (5'-C), 128.61 (7'-C), 139.65 (4- C_{Ar}), 143.46 (8a'-C), 153.65 (3- C_{Ar} , 5- C_{Ar}), 162.41 (3-C), 169.49 (5-C), 174.98 (2''-C); **ESI-EM** (m/z , %): 486.0 (17.67)

[M+Na]⁺, 520.1 (100) [M+Cl+Na]⁺; *Anal. Calculado para* C₂₆H₂₉N₃O₅ (463.53 g/mol): C, 67.37; H, 6.31; N, 9.07.

4.3.4. 3-(fenil)-5-((6'-metil-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)isoxazol (16**):** Empleando 0.202 g (0.75 mmol) del compuesto **8**, 0.243 g (2 mmol) de la oxima del benzaldehído, 0.080 g de TEA (0.79 mmol) y 8 mL de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.209 g (0.54 mmol) del híbrido molecular **16**; Aceite rojizo; **Rto.** 72 %; **IR** (ATR): 3374.87, 2952.53, 1667.67, 1421.3, 1285.83, 1093.94, 905.43, 694.74 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.95-2.10 (2H, m, 4''-H), 2.15-2.24 (2H, m, 3'-H), 2.19 (3H, s, 6'-CH₃), 2.48-2.52 (2H, m, 3''-H), 3.10-3.27 (2H, m, 5''-H), 3.36-3.56 (2H, m, 2'-H), 4.54 (1H, d, *J*= 17.4 Hz, 11'-Ha), 4.59 (1H, d, *J*= 17.4 Hz, 11'-Hb), 5.38 (1H, dd, *J*= 9.0, 5.4 Hz, 4'-H), 6.36 (1H, s, 4-H), 6.58 (1H, d, *J*= 8.4 Hz, 8'-H), 6.71 (1H, d, *J*= 1.8 Hz, 5'-H), 6.91 (1H, dd, *J*= 8.4, 2.1 Hz, 7'-H), 7.40-7.43 (3H, m, 3-H_{Ar}, 5-H_{Ar}, 4-H_{Ar}), 7.72-7.76 (2H, m, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.41 (4''-C), 20.46 (6'-CH₃), 26.98 (3'-C), 31.56 (3''-C), 43.93 (5''-C), 47.87 (11'-C), 47.83 (4'-C), 48.23 (2'-C), 100.41 (4-C), 112.23 (8'-C), 120.18 (6'-C), 126.90 (2-C_{Ar}, 6-C_{Ar}), 127.04 (4a'-C), 128.51 (5'-C), 128.90 (1-C_{Ar}), 128.98 (3-C_{Ar}, 5-C_{Ar}), 129.37 (7'-C), 130.15 (Ar₄-C), 142.82 (8a'-C), 162.52 (3-C), 170.18 (5-C), 175.66 (2''-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 410.1 (57.85) [M+Na]⁺, 797.2 (100) [2M+Na]⁺; *Anal. Calculado para* C₂₄H₂₅N₃O₂ (387.48 g/mol): C, 74.39; H, 6.50; N, 10.84.

4.3.5. 3-(4-metoxifenil)-5-((6'-metil-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)isoxazol (17**):** Empleando 0.193 g (0.72 mmol) del compuesto **8**, 0.291 g (3.22 mmol) de la oxima del 4-metoxibenzaldehído, 0.077 g de TEA (0.76 mmol) y 8 mL de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.192 g (0.46 mmol) del híbrido molecular **17**; Aceite rojizo; **Rto.** 64 %; **IR** (ATR): 3367.61, 2957.78, 1664.52, 1425.35, 1251.76, 1176.54, 839.01 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.81-2.12 (4H, m, 3'-H, 4''-H), 2.21 (2H, s, 6'-CH₃), 2.43-2.54 (2H, m, 3''-H), 2.96-3.20 (2H, m, 5''-H), 3.22-3.39 (2H, m, 2'-H), 3.84 (3H, s, 4-C_{Ar}-OCH₃), 4.31 (1H, d, *J*= 16.5 Hz, 11'-Ha), 4.38 (1H, d, *J*= 16.5 Hz, 11'-Hb), 5.36 (1H, dd, *J*= 9.2, 7.2 Hz, 4'-H), 6.59 (1H, s, 4-H), 6.71 (1H, d, *J*= 1.8 Hz, 5'-H), 6.85-6.89 (1H, m, 8'-C), 6.94 (2H, dd, *J*= 6.1, 1.9 Hz, 3-H_{Ar}, 5-H_{Ar}), 7.10 (1H, d, *J*= 1.9 Hz, 7'-H), 7.72 (2H, dd, *J*= 6.1, 2.1 Hz, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}); **¹³C**

RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.16 (4''-C), 20.60 (6'-CH₃), 26.33 (3'-C), 31.21 (3''-C), 43.03 (5''-C), 46.96 (11'-C), 47.70 (4'-C), 48.69 (2'-C), 55.39 (4-C_{Ar}-OCH₃), 100.75 (4-C), 114.31 (2-C_{Ar}, 6-C_{Ar}), 121.46 (Ar₁-C), 126.88 (8'-C), 127.71 (4a'-C), 128.23 (3-C_{Ar}, 5-C_{Ar}), 129.08 (7'-C), 130.68 (5'-C), 133.44 (6'-C), 142.23 (8a'-C), 161.99 (4-C_{Ar}), 162.22 (3-C), 171.14 (5-C), 175.84 (2''-C); **ESI-EM** (m/z , %): 474.1 (50.93) [M+Cl+Na]⁺, 925.1 (100) [2M+2Cl+Na]⁺; *Anal. Calculado para* C₂₅H₂₇N₃O₃ (417.51 g/mol): C, 71.92; H, 6.52; N, 10.06.

4.3.6. 5-((6'-metil-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil) isoxazol (18): Empleando 0.104 g (0.39 mmol) del compuesto **8**, 0.169 g (0.8 mmol) de la oxima del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, 0.040 g de TEA (0.39 mmol) y 8 mL de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.116 g (0.24 mmol) del híbrido molecular **18**; Aceite rojizo; **Rto.** 63 %; **IR** (ATR): 3392.68, 2935.58, 1668.37, 1421.49, 1124.46, 1001.02, 524.87 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.95-2.05 (2H, m, 4''-H), 2.06-2.23 (2H, m, 3'-H), 2.19 (3H, s, 6'-CH₃), 2.47-2.55 (2H, m, 3''-H), 3.12-3.28 (2H, m, 5''-H), 3.37-3.58 (2H, m, 2'-H), 3.86 (3H, s, 4-C_{Ar}-OCH₃), 3.9 (6H, s, 3-C_{Ar}-OCH₃, 5-C_{Ar}-OCH₃), 4.51 (1H, d, J = 17.6 Hz, 11'-Ha), 4.62 (1H, d, J = 17.6 Hz, 11'-Hb), 5.4 (1H, dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 4'-H), 6.32 (1H, s, 4H), 6.56 (1H, d, J = 8.4 Hz, 8'-H), 6.7 (1H, d, J = 2.0 Hz, 5'-H), 6.91 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 7'-H), 6.96 (2H, s, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.42 (4''-C), 20.48 (6'-CH₃), 26.92 (3'-C), 31.55 (3''-C), 43.83 (5''-C), 47.99 (4'-C), 48.0 (11'-C), 48.37 (2'-C), 56.42 (3-C_{Ar}-OCH₃, 5-C_{Ar}-OCH₃), 61.06 (4-C_{Ar}-OCH₃), 100.29 (4-C), 104.08 (2-C_{Ar}, 6-C_{Ar}), 112.16 (8'-C), 120.19 (1-C_{Ar}), 124.57 (4a'-C), 128.34 (5'-C), 129.39 (7'-C), 133.64 (6'-C), 139.64 (4-C_{Ar}), 142.81 (8a'-C), 153.65 (3-C_{Ar}, 5-C_{Ar}), 162.43 (3-C), 170.33 (5-C), 175.75 (2''-C); **ESI-EM** (m/z , %): 391.1 (61.46) [M-C₄H₇NO]⁺, 478.2 (23.15) [M+H]⁺, 500.2 (100) [M+Na]⁺, 539.1 (14.92) [M+C₂H₈CONa]⁺, 977.3 (10.34) [2M+Na]⁺; *Anal. Calculado para* C₂₇H₃₁N₃O₅ (477.56 g/mol) C, 67.91; H, 6.54; N, 8.80.

4.3.7. 3-(fenil)-5-((6'-metoxi-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)isoxazol. (19): Empleando 0.218 g (0.76 mmol) del compuesto **9**, 0.272 g (2.24 mmol) de la oxima del benzaldehído, 0.084 g de TEA (0.83 mmol), de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.128 g (0.32 mmol)

del híbrido molecular **19**; Aceite café oscuro; **Rto.** 42 %; **IR** (ATR): 3393.53, 2949.16, 1661.4, 1502.78, 1421.3, 1285.34, 1039.94, 769.95 cm^{-1} ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.93-2.06 (2H, m, 4''-H), 2.06-2.19 (2H, m, 3'-H), 2.45-2.50 (2H, m, 3''-H), 3.10-3.26 (2H, m, 5''-H), 3.32-3.51 (2H, m, 2'-H), 3.68 (3H, s, 6'-OCH₃), 4.49 (1H, d, $J=17.4$ Hz, 11'-Ha), 4.57 (1H, d, $J=17.4$ Hz, 11'-Hb), 5.39 (1H, dd, $J=9.3, 5.6$ Hz, 4'-H), 6.35 (1H, s, 4H), 6.49 (1H, dd, $J=2.9, 0.7$ Hz, 5'-H), 6.61 (1H, d, $J=9.0$ Hz, 8'-H), 6.69 (1H, dd, $J=8.9, 2.9$ Hz, 7'-H), 7.39-7.45 (3H, m, 3-H_{Ar}, 5-H_{Ar}, 4-H_{Ar}), 7.72-7.74 (2H, m, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}); **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.36 (4''-C), 26.85 (3'-C), 31.45 (3''-C), 43.68 (5''-C), 48.7 (4'-C), 48.16 (11'-C), 48.35 (2'-C), 55.78 (6'-OCH₃), 100.45 (4-C), 113.48 (8'-C), 113.68 (5'-C), 114.12 (7'-C), 121.77 (1-C_{Ar}), 126.85 (2-C_{Ar}, 6-C_{Ar}), 128.84 (4a'-C), 128.95 (3-C_{Ar}, 5-C_{Ar}), 130.12 (4-C_{Ar}), 139.43 (8a'-C), 152.08 (6'-C), 162.46 (3-C), 170.16 (5-C), 175.69 (2''-C); **ESI-EM** (m/z , %): 426.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 829.1 (10.38) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; *Anal. Calculado para* $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (403.48 g/mol): C, 71.44; H, 6.25; N, 10.41.

4.3.8. 3-(4-metoxifenil)-5-((6'-metoxi-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)isoxazol (20): Empleando 0.205 g (0.72 mmol) del compuesto **9**, 0.284 g (1.87 mmol) de la oxima del 4-metoxibenzaldehído, 0.08 g de TEA (0.79 mmol, 8 mL de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.232 g (0.54 mmol) del híbrido molecular **20**; Aceite rojo oscuro; **Rto.** 74 %; **IR** (ATR): 3398.47, 2937.49, 1662.59, 1427.28, 1249.83, 1174.61, 1026.1, 837.08 cm^{-1} ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.91-2.09 (2H, m, 4''-H), 2.04-2.20 (2H, m, 3'-H), 2.45-2.50 (2H, m, 3''-H), 3.00-3.18 (2H, m, 5''-H), 3.32-3.51 (2H, m, 2'-H), 3.69 (3H, s, 6'-OCH₃), 3.82 (3H, s, 4-C_{Ar}-OCH₃), 4.48 (1H, d, $J=17.6$ Hz, 11'-Ha), 4.56 (1H, d, $J=17.6$ Hz, 11'-Hb), 5.36 (1H, dd, $J=8.9, 6.5$ Hz, 4'-H), 6.29 (1H, s, 4-H), 6.49 (1H, d, $J=0.9$ Hz, 5'-H), 6.61 (1H, d, $J=8.9$ Hz, 8'-C), 6.70 (1H, dd, $J=8.9, 2.7$ Hz, 7'-H) 6.92 (2H, dd, $J=6.8, 2.1$ Hz, 3-H_{Ar}, 5-H_{Ar}), 7.67 (2H, dd, $J=6.8, 2.1$ Hz, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}); **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.38 (4''-C), 26.87 (3'-C), 31.23 (3''-C), 43.98 (5''-C), 47.00 (11'-C), 47.99 (4'-C), 48.17 (2'-C), 55.42 (4-C_{Ar}-OCH₃), 55.77 (6'-OCH₃), 100.22 (4-C), 111.72 (8'-H), 113.51 (5'-C), 114.14 (7'-C), 114.32 (2-C_{Ar}, 6-C_{Ar}), 121.23 (1-C_{Ar}), 128.20 (3-C_{Ar}, 5-C_{Ar}), 128.98 (4a'-C), 130.40 (4-C_{Ar}), 138.32 (8a'-C), 152.08 (6'-C), 161.65 (3-C), 169.8 (5-C), 175.72 (2''-C); **ESI-EM** (m/z , %): 456.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 889.2 (7.63) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; *Anal. Calculado para* $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ (433.51 g/mol): C, 69.27; H, 6.28; N, 9.690.

4.3.9. 5-((6'-metoxi-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)isoxazol (21): Empleando 0.210 g (0.39 mmol) del compuesto **9**, 0.285 g (1.3 mmol) de la oxima del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, 0.042 g de TEA (0.42 mmol) y 8 mL de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.271 g (0.55 mmol) del híbrido molecular **21**; Aceite rojo, **Rto.** 74 %; **IR** (ATR): 3373.39, 2937.49, 1664.52, 1421.49, 1238.26, 1124.46, 824.87 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.97-2.07 (2H, m, 4''-H), 2.08-2.21 (2H, m, 3'-H), 2.48-2.53 (2H, m, 3''-H), 3.14-3.28 (2H, m, 5''-H), 3.35-3.56 (2H, m, 2'-H), 3.70 (3H, s, 6'-OCH₃), 3.87 (3H, s, 4-C_{Ar}-OCH₃), 3.9 (6H, s, 3-C_{Ar}-OCH₃, 5-C_{Ar}-OCH₃), 4.48 (1H, d, *J*= 17.4 Hz, 11'-Ha), 4.62 (1H, d, *J*= 17.4 Hz, 11'-Hb), 5.43 (1H, dd, *J*= 9.6, 5.7 Hz, 4'-H), 6.31 (1H, s, 4H), 6.50 (1H, dd, *J*= 2.9, 0.8 Hz, 5'-H), 6.61 (1H, d, *J*= 9.0 Hz, 8'-H), 6.71 (1H, dd, *J*= 9.0, 2.9 Hz, 7'-H), 6.97 (2H, s, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.44 (4''-C), 26.86 (3'-C), 31.51 (3''-C), 43.64 (5''-C), 48.19 (4'-C), 48.35 (11'-C), 48.57 (2'-C), 55.86 (6'-OCH₃), 56.44 (3-C_{Ar}-OCH₃, 5-C_{Ar}-OCH₃), 61.09 (4-C_{Ar}-OCH₃), 100.38 (4-C), 104.10 (2-C_{Ar}, 6-C_{Ar}), 113.44 (5'-C), 113.64 (8'-C), 114.12 (7'-C), 121.88 (1-C_{Ar}), 124.38 (4a'-C), 139.43 (4-C_{Ar}), 139.67 (8a'-C), 152.18 (6'-C), 153.68 (3-C_{Ar}, 5-C_{Ar}), 162.44 (3-C), 170.34 (5-C), 175.77 (2''-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 516.1 (100) [M+Na]⁺, 1009.2 (3.61) [2M+Na]⁺; *Anal. Calculado para* C₂₇H₃₁N₃O₆ (493.56 g/mol) C, 65.71; H, 6.33; N, 8.51.

4.3.10. 3-(fenil)-5-((6'-cloro-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)isoxazol (22): Empleando 0.2 g (0.7 mmol) del compuesto **10**, 0.327 g (2.7 mmol) de la oxima del benzaldehído, 0.075 g de TEA (0.74 mmol), 8 mL de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.151 g (0.37 mmol) del híbrido molecular **22**; Aceite rojo oscuro; **Rto.** 55 %; **IR** (ATR): 3427.45, 2930.36, 1657.88, 1496.57, 1127.27, 806.58, 771.37 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.98-2.09 (2H, m, 4''-H), 2.03-2.21 (2H, m, 3'-H), 2.44-2.55 (2H, m, 3''-H), 3.11-3.28 (2H, m, 5''-H), 3.39-3.60 (2H, m, 2'-H), 4.52 (1H, d, *J*= 17.5 Hz, 11'-Ha), 4.60 (1H, d, *J*= 17.5 Hz, 11'-Hb), 5.37 (1H, dd, *J*= 9.6, 5.9 Hz, 4'-H), 6.37 (1H, s, 4H), 6.57 (1H, d, *J*= 8.9 Hz, 8'-H), 6.83 (1H, dd, *J*= 2.5, 1.0 Hz, 5'-H), 7.04 (1H, dd, *J*= 8.9, 2.5 Hz, 7'-H), 7.41-7.44 (3H, m, 3-H_{Ar}, 5-H_{Ar}, 4-H_{Ar}), 7.72-7.77 (2H, m, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.34 (4''-C), 26.41 (3'-C), 31.15 (3''-C), 43.54 (5''-C), 47.69 (11'-C), 47.75 (4'-C), 48.24 (2'-C),

100.47 (4-C), 113.23 (8'-H), 121.9 (4a'-C), 122.56 (6'-C), 126.87 (2-C_{Ar}, 6-C_{Ar}), 127.28 (5'-C), 128.60 (7'-C), 128.69 (1-C_{Ar}), 129.01 (3-C_{Ar}, 5-C_{Ar}), 130.25 (4-C_{Ar}), 143.55 (8a'-C), 162.55 (3-C), 169.43 (5-C), 175.77 (2''-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 430.0 (100) [M+Na]⁺, 837.1 (54.49) [2M+Na]⁺; *Anal. Calculado para* C₂₃H₂₂ClN₃O₂ (407.9 g/mol) C, 67.73; H, 5.44; Cl, 8.69; N, 10.30.

4.3.11. 3-(4-metoxifenil)-5'-((6'-cloro-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)isoxazol (23): Empleando 0.204 g (0.71 mmol) del compuesto **10**, 0.323 g (2.13 mmol) de la oxima del 4-metoxibenzaldehído, 0.081 g de TEA (0.80 mmol) y 8 mL de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.156 g (0.36 mmol) del híbrido molecular **23**; Aceite naranja; **Rto.** 51 %; **IR** (ATR): 3415.82, 2976.07, 1678.02, 1431.14, 1253.69, 1178.47, 1028.03, 837.08 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.01-2.09 (2H, m, 4''-H), 2.06-2.19 (2H, m, 3'-H), 2.46-2.56 (2H, m, 3''-H), 3.12-3.28 (2H, m, 5''-H), 3.39-3.60 (2H, m, 2'-H), 3.82 (3H, s, 4-C_{Ar}-OCH₃), 4.50 (1H, d, *J*= 17.6 Hz, 11'-Ha), 4.58 (1H, d, *J*= 17.6 Hz, 11'-Hb), 5.37 (1H, dd, *J*= 9.6, 5.4 Hz, 4'-H), 6.31 (1H, s, 4-H), 6.57 (1H, d, *J*= 8.9 Hz, 8'-H), 6.83 (1H, dd, *J*= 2.6, 1.0 Hz, 5'-H), 6.93 (2H, dd, *J*= 6.1, 2.2 Hz, 3-H_{Ar}, 5-H_{Ar}), 7.03 (1H, ddd, *J*= 8.9, 2.6, 0.8 Hz, 7'-H), 7.67 (2H, dd, *J*= 6.1, 2.2 Hz, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.35 (4''-C), 26.43 (3'-C), 31.36 (3''-C), 43.68 (5''-C), 47.70 (11'-C), 47.83 (4'-C), 48.21 (2'-C), 55.44 (4-C_{Ar}-OCH₃), 100.25 (4-C), 113.27 (8'-C), 114.37 (2-C_{Ar}, 6-C_{Ar}), 121.19 (1-C_{Ar}), 121.82 (4a'-C), 122.54 (6'-C), 127.30 (5'-C), 128.3 (3-C_{Ar}, 5-C_{Ar}), 128.64 (7'-C), 143.60 (8a'-C), 161.14 (4-C_{Ar}), 162.16 (3-C), 169.14 (5-C), 175.94 (2''-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 460.1 (40.28) [M+Na]⁺, 897.1 (100) [2M+Na]⁺; *Anal. Calculado para* C₂₄H₂₄N₃O₃ (437.92 g/mol): C, 65.83; H, 5.52; Cl, 8.10; N, 9.60.

4.3.12. 5-((6'-cloro-4'-(2''-oxopirrolidin-1'-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)-3-(3,4,5-trimatoxifenil) isoxazol (24): Empleando 0.199 g (0.69 mmol) del compuesto **10**, 0.306 g (1.45 mmol) de la oxima del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, 0.072 g de TEA (0.72 mmol) y 8 mL de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.295 g (0.6 mmol) del híbrido molecular **24**; Aceite café; **Rto.** 85 %; **IR** (ATR): 3431.28, 2936.14, 1667.67, 1582.33, 1420.34, 1122.87, 999.44, 842.27, 732.83 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.97-2.16 (2H, m, 4''-H), 2.05-2.23 (2H, m, 3'-H),

2.44-2.59 (2H, m, 3''-H), 3.14-3.30 (2H, m, 5''-H), 3.40-3.64 (2H, m, 2'-H), 3.87 (3H, s, 4-C_{Ar}-OCH₃), 3.9 (6H, s, 3-C_{Ar}-OCH₃, 5-C_{Ar}-OCH₃), 4.51 (1H, d, *J*= 17.6 Hz, 11'-Ha), 4.64 (1H, d, *J*= 17.6 Hz, 11'-Hb), 5.40 (1H, dd, *J*= 9.9, 5.4 Hz, 4'-H), 6.31 (1H, s, 4H), 6.57 (1H, d, *J*= 8.8 Hz, 8'-H), 6.84 (1H, dd, *J*= 2.5, 0.9 Hz, 5'-H), 6.96 (2H, s, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}), 7.05 (1H, dd, *J*= 8.8, 2.6 Hz, 7'-H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.4 (4''-C), 26.40 (3'-C), 31.38 (3''-C), 43.54 (5''-C), 47.84 (11'-C), 47.86 (4'-C), 48.44 (2'-C), 56.45 (3-C_{Ar}-OCH₃, 5-C_{Ar}-OCH₃), 61.08 (4-C_{Ar}-OCH₃), 100.39 (4-C), 104.14 (2-C_{Ar}, 6-C_{Ar}), 113.22 (8'-C), 122.02 (6'-C), 122.69 (1-C_{Ar}), 124.20 (4a'-C), 127.23 (5'-C), 128.67 (7'-C), 139.8 (4-C_{Ar}), 143.55 (8a'-C), 153.72 (3-C_{Ar}, 5-C_{Ar}), 160.5 (3-C), 169.55 (5-C), 175.82 (2''-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 520.1 (60.98) [M+Na]⁺, 1017.2 (100) [2M+Na]⁺, 1513.0 (3.31) [3M+Na]⁺; *Anal. Calculado para* C₂₆H₂₈ClN₃O₅ (497.98 g/mol) C, 62.71; H, 5.67; Cl, 7.12; N, 8.44.

4.3.13. 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-((6'-cloro-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)isoxazol (25): Empleando 0.167 g (0.68 mmol) del compuesto **7**, 0.297 g (1.64 mmol) de la oxima del 3,4-dimetoxibenzaldehído, 0.085 g de TEA (0.84 mmol) y 8 mL de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.175 g (0.41 mmol) del híbrido molecular **25**; Aceite viscoso naranja; **Rto.** 61 %. **IR** (ATR): 3397.05, 2935.17, 1665.74, 1420.34, 1257.86, 1022.1, 853.84, 764.65 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.98-2.09 (2H, m, 3'-H), 2.10-2.21 (2H, m, 4''-H), 2.44-2.55 (2H, m, 3''H), 3.11-3.27 (2H, m, 5''-H), 3.36-3.60 (2H, m, 2'-H), 3.89 (3H, s, 4-C_{Ar}-OCH₃), 3.91 (3H, s, 3-C_{Ar}-OCH₃), 4.49 (1H, d, *J*= 17.6 Hz, 11'-Ha), 4.59 (1H, d, *J*= 17.6 Hz, 11'-Hb), 5.36 (1H, dd, *J*= 9.7, 5.3 Hz, 4'-H), 6.31 (1H, s, 4-H), 6.56 (1H, d, *J*= 8.8 Hz, 8'-H), 6.82 (1H, dd, *J*= 2.5, 1.0 Hz, 5'-H), 6.87 (1H, d, *J*= 8.3 Hz, 5-H_{Ar}), 7.02 (1H, dd, *J*= 8.8, 2.5 Hz, 7'-H), 7.22 (1H, dd, *J*= 8.3, 2.0 Hz, 6-H_{Ar}), 7.34 (1H, d, *J*= 2.0 Hz, 2-H_{Ar}); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.34 (4''-C), 26.36 (3'-C), 31.32 (3''-C), 43.56 (5''-C), 47.68 (2'-C), 47.75 (4'-C), 48.25 (11'-C), 55.98 (3-C_{Ar}-OCH₃), 56.07 (4-C_{Ar}-OCH₃), 100.22 (4-C), 109.16 (2-C_{Ar}), 110.97 (5-C_{Ar}), 113.20 (8'-C), 120.05 (6-C_{Ar}), 121.36 (1-C_{Ar}), 121.87 (4a'-C), 122.50 (6'-C), 127.19 (5'-C), 128.57 (7'-C), 143.54 (8a'-C), 149.27 (3-C_{Ar}), 150.68 (4-C_{Ar}), 162.24 (3-C), 169.20 (5-C), 175.76 (2''-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 456.1 (37.05) [[M-Cl]+H]⁺, 490.1 (100) [M+Na]⁺, 597.1 (11.9) [2M+Na]⁺; *Anal. Calculado para* C₂₅H₂₆ClN₃O₄ (467.95g/mol): C, 64.17; H, 5.60; Cl, 7.58; N, 8.98.

4.3.14. 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-((8'-cloro-6'-metil-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)isoxazol (26): Empleando 0.205 g (0.76 mmol) del compuesto **8**, 0.285 g (1.57 mmol) de la oxima del 3,4-dimetoxibenzaldehído, 0.09 g de TEA (0.89 mmol) y 8 mL de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.196 g (0.44 mmol) del híbrido molecular **26**; Sólido beige; **pf.** 123-125 °C; **Rto.** 58 %; **IR** (ATR): 3477.75, 2966.43, 1656.8, 1429.21, 1255.62, 1143.75, 1016.45, 856.37 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.84-1.94 (2H, m, 3'-H), 1.95-2.06 (2H, m, 4''-H), 2.23 (3H, s, 6'-CH₃), 2.45-2.51 (2H, m, 3''-H), 3.00-3.24 (2H, m, 5''-H), 3.21-3.31 (2H, m, 2'-H), 3.91 (3H, s, 4-C_{Ar}-OCH₃), 3.94 (3H, s, 3-C_{Ar}-OCH₃), 4.33 (1H, d, *J*= 16.3 Hz, 11'-Ha), 4.38 (1H, d, *J*= 16.3 Hz, 11'-Hb), 5.38 (1H, dd, *J*= 8.8, 7.1 Hz, 4'-H), 6.63 (1H, s, 4-H), 6.73 (1H, t, *J*= 1.0 Hz, 5'-H), 6.91 (1H, d, *J*= 8.3 Hz, 5-H_{Ar}), 7.11 (1H, d, *J*= 2.1 Hz, 7'-H), 7.30 (1H, dd, *J*= 8.3, 2.0 Hz, 6-H_{Ar}), 7.40 (1H, d, *J*= 2.0 Hz, 2-H_{Ar}); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.24 (4''-C), 20.67 (6'-CH₃), 21.41 (3'-C), 31.28 (3''-C), 43.05 (5''-C), 46.98 (2'-C), 47.70 (4'-C), 49.82 (11'-C), 56.02 (4-C_{Ar}-OCH₃), 56.09 (3-C_{Ar}-OCH₃), 100.78 (4-C), 109.24 (2-C_{Ar}), 111.05 (5-C_{Ar}), 120.03 (6-C_{Ar}), 121.75 (1-C_{Ar}), 126.96 (5'-C), 127.78 (8'-C), 129.18 (6'-C), 130.73 (7'-C), 133.53 (4a'-C), 142.30 (8a'-C), 149.30 (3-C_{Ar}), 150.62 (4-C_{Ar}), 162.42 (3-C), 171.34 (5-C), 175.75 (2''-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 482.0 (15.75) [M+H]⁺, 504.1 (100) [M+Na]⁺, 985.1 (21.84) [2M+Na]⁺; *Anal. Calculado para* C₂₆H₂₈ClN₃O₄ (481.98g/mol): C, 64.79; H, 5.86; Cl, 7.36; N, 8.72.

4.3.15. 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-((8'-cloro-6'-metoxi-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)isoxazol (27): Empleando 0.208 g (0.73 mmol) del compuesto **9**, 0.433 g (2.39 mmol) de la oxima del 3,4-dimetoxibenzaldehído y 0.076 g de TEA (0.75 mmol). Se utilizaron 8 mL de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.290 g (0.63 mmol) del híbrido molecular **27**; Sólido café; **pf.** 128-129 °C; **Rto.** 86 %; **IR** (ATR): 3363.75, 2943.28, 2839.13, 1670.3, 1429.21, 1261.41, 1136.04, 1020.31, 854.44 cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.83-1.95 (2H, m, 3'-H), 1.96-2.15 (2H, m, 4''-H), 2.45-2.49 (2H, m, 3''-H), 3.01-3.27 (2H, m, 5''-H), 3.19-3.40 (2H, m, 2'-H), 3.72 (3H, s, 6'-OCH₃), 3.91 (3H, s, 4-C_{Ar}-OCH₃), 3.93 (3H, s, 3-C_{Ar}-OCH₃), 4.28 (1H, d, *J*= 16.3 Hz, 11'-Ha), 4.34 (1H, d, *J*= 16.3 Hz, 11'-Hb), 5.39 (1H, t, *J*= 8.2 Hz, 4'-H), 6.50 (1H, d, *J*= 2.9, 0.9 Hz, 5'-H), 6.62 (1H, s, 4-H), 6.90 (1H, dd, *J*= 2.8, 0.8 Hz, 7'-H), 6.91 (1H, d, *J*= 8.5 Hz, 5-H_{Ar}), 7.29 (1H, dd, *J*= 8.5, 2.0 Hz, 6-H_{Ar}), 7.40 (1H,

d, $J = 2.0$ Hz, 2- H_{Ar}); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 18.28 ($4''$ -C), 21.58 ($3'$ -C), 31.23 ($3''$ -C), 42.97 ($5''$ -C), 46.95 ($2'$ -C), 47.96 ($4'$ -C), 49.86 ($11'$ -C), 55.77 ($6'$ - OCH_3), 56.02 ($4-C_{Ar}-OCH_3$), 56.09 ($5-C_{Ar}-OCH_3$), 100.78 (4 -C), 109.25 ($2-C_{Ar}$), 111.06 ($5-C_{Ar}$), 111.73 ($5'$ -C), 115.91 ($7'$ -C), 120.03 ($6-C_{Ar}$), 121.74 ($1-C_{Ar}$), 128.98 ($8'$ -C), 130.42 ($4a'$ -C), 138.32 ($8a'$ -C), 149.31 ($3-C_{Ar}$), 150.63 ($4-C_{Ar}$), 155.47 ($6'$ -C), 162.42 (3 -C), 171.32 (5 -C), 175.71 ($2''$ -C); **ESI-EM** (m/z , %): 486.2 (63.78) $[[M-Cl]+Na]^+$, 520.1 (100) $[M+Na]^+$, 1017.2 (30.10) $[2M+Na]^+$; *Anal. Calculado para* $C_{26}H_{28}ClN_3O_5$ (497.98 g/mol): C, 62.71; H, 5.67; Cl, 7.12; N, 8.44.

4.3.16. 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-((6',8'-cloro-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)isoxazol (28): Empleando 0.2 g (0.7 mmol) del compuesto **10**, 0.365 g (2.01 mmol) de la oxima del 3,4-dimetoxibenzaldehído, 0.082 g de TEA (0.81 mmol) y 8 mL de solución al 10% p/v de NaOCl (8.6 mmol) disuelto todo en 10 mL de DCM, se obtuvieron 0.259 g (0.55 mmol) del híbrido molecular **28**; Sólido naranja; **pf.** 157-158 °C. Rto. 88 %; **IR** (ATR): 3118.8, 2954.85, 1662.59, 1427.28, 1249.83, 1026.1, 854.44 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.85-1.96 (2H, m, $3'$ -H), 1.97-2.06 (2H, m, $4''$ -H), 2.42-2.55 (2H, m, $3''$ H), 3.01-3.25 (2H, m, $5''$ -H), 3.24-3.32 (2H, m, $2'$ -H), 3.92 (3H, s, $4-C_{Ar}-OCH_3$), 3.94 (3H, s, $3-C_{Ar}-OCH_3$), 4.36 (1H, d, $J = 16.4$ Hz, $11'$ -Ha), 4.43 (1H, d, $J = 16.4$ Hz, $11'$ -Hb), 5.39 (1H, t, $J = 8.3$ Hz, $4'$ -H), 6.61 (1H, s, 4 -H), 6.92 (1H, d, $J = 8.4$, $5-H_{Ar}$), 6.92 (1H, d, $J = 0.8$ Hz, $7'$ -H), 7.29 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, $6-H_{Ar}$), 7.30 (1H, d, $J = 0.8$ Hz, $5'$ -H), 7.40 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 2- H_{Ar}); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 18.24 ($4''$ -C), 21.41 ($3'$ -C), 31.13 ($3''$ -C), 42.96 ($5''$ -C), 47.27 ($2'$ -C), 47.80 ($4'$ -C), 49.44 ($11'$ -C), 56.06 ($4-C_{Ar}-OCH_3$), 56.13 ($3-C_{Ar}-OCH_3$), 100.93 (4 -C), 109.24 ($2-C_{Ar}$), 111.08 ($5-C_{Ar}$), 120.08 ($6-C_{Ar}$), 121.63 ($1-C_{Ar}$), 126.29 ($5'$ -C), 128.25 ($8'$ -C), 128.61 ($6'$ -C), 129.95 ($7'$ -C), 130.42 ($4a'$ -C), 143.62 ($8a'$ -C), 149.37 ($3-C_{Ar}$), 150.73 ($4-C_{Ar}$), 162.46 (3 -C), 170.79 (5 -C), 175.83 ($2''$ -C); **ESI-EM** (m/z , %): 490.1 (14.68) $[[M-Cl]+Na]^+$, 524.0 (100) $[M+Na]^+$, 1027.0 (19.98) $[2M+Na]^+$; *Anal. Calculado para* $C_{25}H_{25}Cl_2N_3O_4$ (502.39 g/mol): C, 59.77; H, 5.02; Cl, 14.11; N, 8.36.

5. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

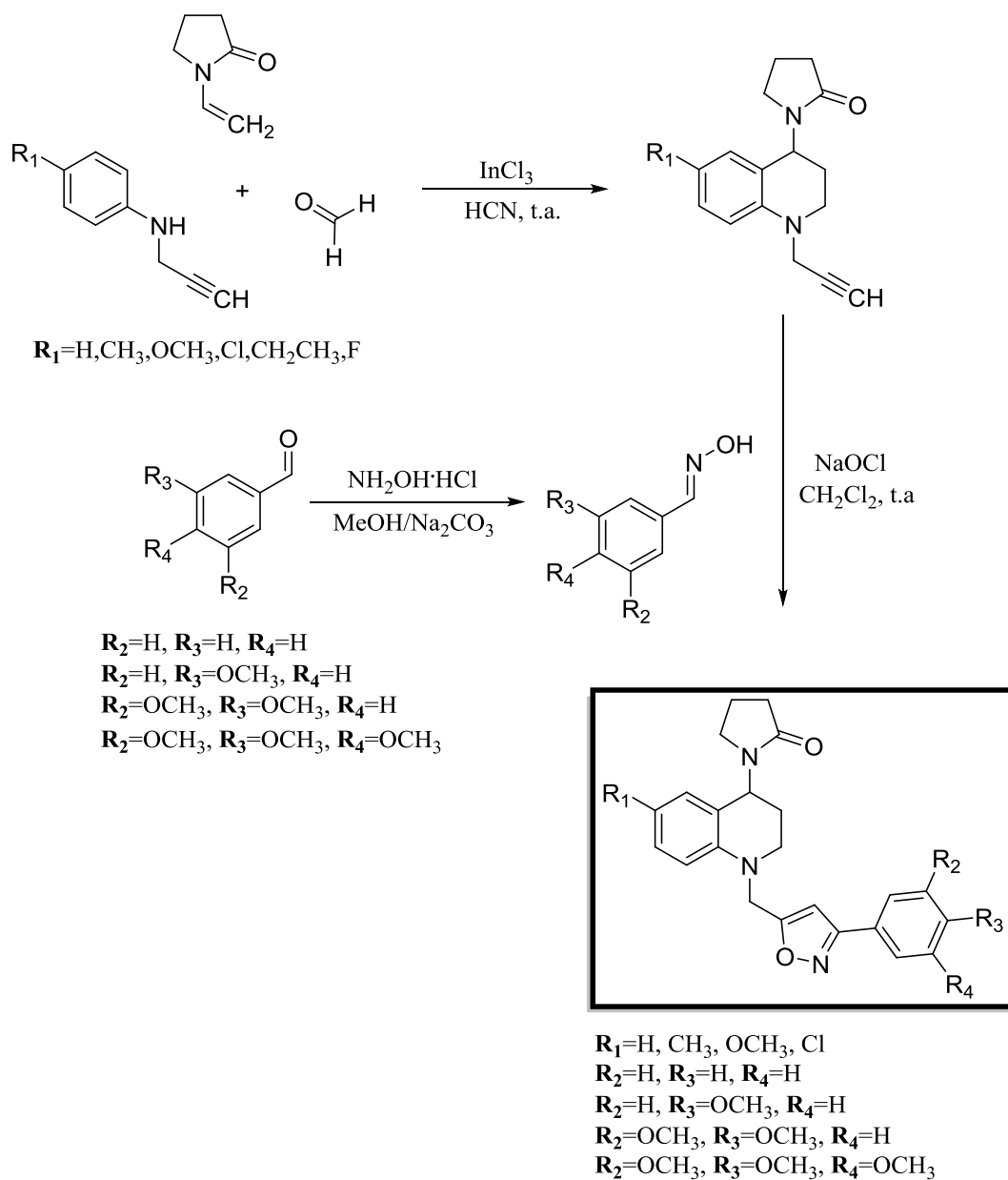
Como se pudo corroborar a lo largo de la revisión de la literatura, las tetrahydroquinolinas son compuestos heterocíclicos interesantes desde el punto de vista sintético y biológico, al igual que los isoxazoles, los cuales también cuentan con muchos antecedentes en los que se evidencia su relevancia biológica y sintética. De hecho también quedó evidenciado que para ambos heterociclos existe un importante número de metodologías para sintetizarlos, incluidas condiciones de reacción multicomponente y procesos “*one pot*” entre otras. Por otro lado se indago acerca del concepto de hibridación molecular, en este caso en particular entre las tetrahydroquinolinas y los isoxazoles, para obtener un nuevo derivado con una nueva o mejorada actividad biológica.

Con base en lo anterior, en este trabajo de investigación se planteó la síntesis de una nueva serie de híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol, empleando como reacciones claves, la reacción de cicloadición imino Diels-Alder catiónica y la cicloadición 1,3-dipolar. El primer anillo correspondiente a la tetrahydroquinolina se construyó empleando *N*-propargilanilinas preformadas, formaldehído y la *N*-vinil-2-pirrolidona vía la reacción de iDA cat., mientras que el segundo anillo correspondiente al isoxazol fue obtenido a partir de la *N*-propargil tetrahydroquinolina sintetizada previamente y un oxido de nitrilo (1,3 dipolo) obtenido *in situ* proveniente de la respectiva reacción entre una aldoxima e hipoclorito de sodio (Esquema 25).

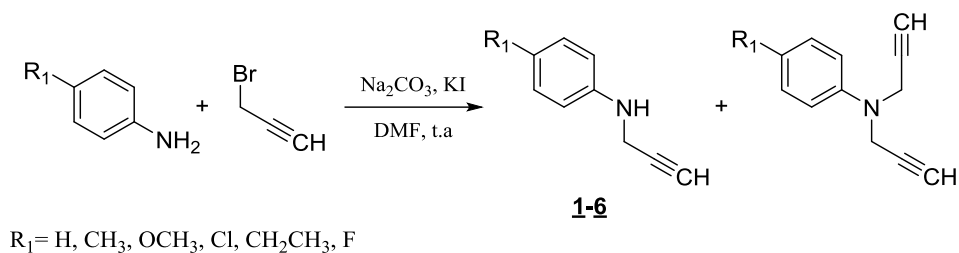
5.1. Síntesis de las *N*-propargil anilinas vía la reacción clásica de sustitución nucleofílica (**1-6**)

Para llevar a cabo la obtención de las *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, fue primero necesario realizar la síntesis de las distintas anilinas-*N*-propargiladas **1-6**, la cual se llevó a cabo por medio de una reacción clásica de sustitución nucleofílica (*N*-propargilación) empleando como precursores anilinas *p*-sustituidas y bromuro de propargilo (agente alquilante) en presencia de carbonato de sodio (Na₂CO₃) y yoduro de potación (KI), en DMF como disolvente y con agitación constante a temperatura ambiente durante 10-16 horas (Esquema 26).

Esquema 25. Esquema general de la síntesis realizada en este trabajo de investigación.



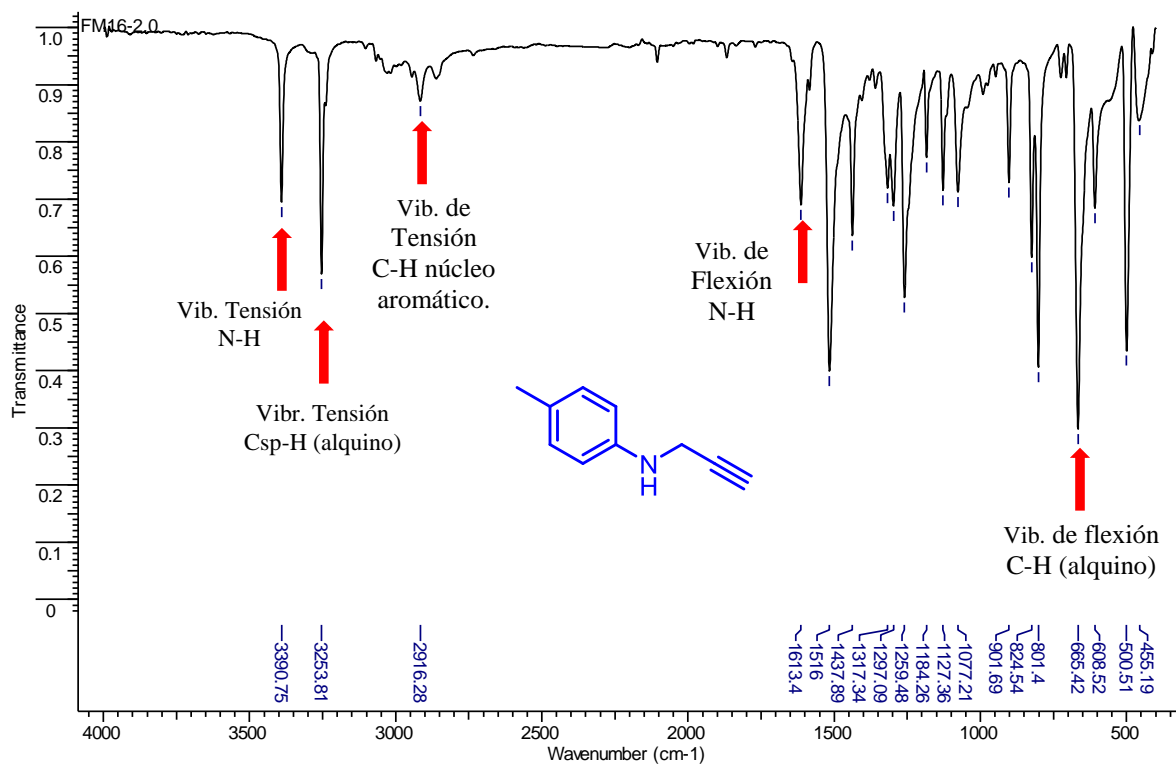
Esquema 26. Síntesis de las anilinas *N*-propargiladas **1-6** sustratos de partida en la reacción de iDA cat.



Tal como se puede ver en el esquema anterior, no solo se obtiene el producto de la mono propargilación bajo las condiciones de reacción utilizadas, sino que también se produce la anilina doblemente propargilada en cantidades casi equimolares. Los productos de esta reacción fueron separados y purificados por cromatografía en columna, obteniéndose cada uno de ellos como aceites estables de color marrón. La caracterización de estas *N*-propargilanilinas solo se llevó a cabo por medio de un análisis IR, y por comparación de las constantes físicoquímicas observadas experimentalmente y las reportadas en la literatura. A modo de ejemplo se tomó el espectro infrarrojo de la *N*-propargil-4-metoxianilina (Figura 12), en dicho espectro IR se pueden observar las bandas características asociadas a los compuestos, las cuales permitieron confirmar preliminarmente que la *N*-propargilación fue exitosa.

El espectro IR de la *N*-propargil-4-metilnilina (Figura 12), se puede observar entre otras, las bandas de absorción correspondientes a la vibración de tensión y flexión del enlace N-H a 3391 y 1613 cm^{-1} , respectivamente. Además las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión (3253 cm^{-1}) y flexión (665 cm^{-1}) del enlace $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$ del alquino terminal y finalmente, aparecen a 2861-2944 cm^{-1} las bandas de absorción características de las vibraciones de tensión de los enlaces C-H del núcleo aromático. En la tabla 1 se encuentran resumidos los valores asociados a las bandas de absorción en el IR, características para de cada uno de los compuestos **1-6**, además de algunos parámetros físicoquímicos.

Figura 12. Espectro infrarrojo de la *N*-propargil-4-metilanilina **2**.



Teniendo en cuenta que las *N*-propargilanilinas son compuestos previamente reportados y de fácil purificación por cromatografía en columna no se realizó la caracterización por espectrometría de masa ni resonancia magnética nuclear.

Tabla 1. Señales características encontradas en los espectros IR de los compuestos **1-6**.

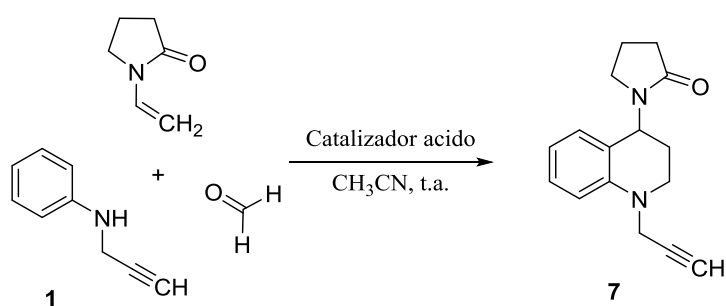
Comp.	<i>R</i> ₁	Estado físico	Rend. (%) ^a	Bandas de absorción en el espectro IR (cm ⁻¹)				
				Vib. T. N-H	Vib. F. N-H	Vib. T. C _{sp} -H	Vib. F. C _{sp} -H	Vib. T. C _{Ar} -H
1	H	Aceite Marrón	51	3400	1601	3286	640	2918-2924
2	CH₃	Aceite naranja	46	3391	1613	3253	665	2861-2944
3	OCH₃	Aceite café	48	3372	1619	3281	635	2832-2935
4	Cl	Aceite amarillo	41	3406	1599	3292	636	2848-2981
5	CH₂CH₃	Aceite café	47	3396	1614	3285	645	2958-2961
6	F	Aceite amarillo	61	3403	1612	3294	638	2841-2963

^a Rendimiento después de separado por CC.

5.2. Obtención de las nuevas *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas C-6 sustituidas (7-12)

Una vez sintetizadas y purificadas las respectivas *N*-propargilanilinas, se procedió a realizar la síntesis de las *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina polisustituidas 7-12. Como primer paso se llevó a cabo la síntesis de la *N*-propargil tetrahidroquinolina 7, por medio de la reacción de imino Diels-Alder catiónica de tres componentes entre la *N*-propargilanilina 1 previamente sintetizada, formaldehído (37 % en metanol), y la *N*-vinil-2-pirrolidona, usando inicialmente como catalizador el InCl_3 (20 % mol) y como disolvente el acetonitrilo; la metodología general de reacción se puede observar en el esquema 27. Esta reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y atmósfera abierta, bajo agitación vigorosa durante 3 horas y el producto de la reacción fue obtenido como un compuesto sólido con un rendimiento del 73 %.

Esquema 27. Ruta sintética para la obtención de la *N*-propargil tetrahidroquinolina 7 vía iDA cat.



5.2.1. Influencia del catalizador ácido en la reacción de imino Diels-Alder catiónica de tres componentes

Con el objeto de determinar las mejores condiciones de reacción a través de las cuales se pudiera acceder a las respectivas *N*-propargil tetrahidroquinolinas de interés para este trabajo de investigación, se optó por trabajar con acetonitrilo anhidro debido a que previamente se conocía que las reacciones de iDA y iDA cat. transcurren sin inconveniente en dicho disolvente y a pesar de que el uso del InCl_3 como catalizador se encuentra ampliamente reportado en la literatura y en el caso de la síntesis del compuesto tetrahidroquinolínico 7

mostró un rendimiento de 73 %, en este trabajo de investigación se procedió a evaluar la influencia de otros catalizadores ácidos en la reacción de amino Diels-Alder catiónica. Por lo tanto se procedió a realizar un pequeño estudio del efecto catalítico sobre el sistema en estudio para lo cual fueron previamente seleccionados tres ácidos de Lewis y tres ácidos de Bronsted. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Efecto de catalizador en la síntesis de la *N*-propargiltetrahydroquinolina **7**.

<i>Catalizador</i>	<i>Tipo de ácido</i>	<i>Rend. (%)^a</i>
InCl₃	ácido de Lewis	73
BiCl₃	ácido de Lewis	<5
BF₃·OEt₂	ácido de Lewis	N. R. ^b
HCl (2N)	ácido de Bronsted	10
<i>p</i>-TsOH	ácido de Bronsted	<5
TFA	ácido de Bronsted	33

^a Rendimiento después de separado por CC. ^b No hubo reacción.

El estudio del efecto catalítico sobre la iDA catiónica mostró, entre otros detalles, que cuando se emplea tricloruro de bismuto (III) y el dieterato trifluoruro de boro sorpresivamente no hubo tal proceso catalítico a pesar de que son catalizadores ampliamente utilizados especialmente en la reacción de imino Diels-Alder convencional por otro lado se puede afirmar que para este caso en particular, no hay una diferencia clara entre ácidos de Lewis y Bronsted. Sin embargo el mejor rendimiento de reacción fue obtenido empleando al ácido de Lewis, tricloruro de indio (III), el cual permitió acceder a las respectiva *N*-propargil tetrahydroquinolina con un rendimiento de reacción del 73 %, lo cual contrasta claramente con los resultados observados para los ácidos de Bronsted como el TFA (33 %), el ácido clorhídrico (10 %) y el ácido *p*-TsOH (rendimiento incluso menor al 5 %).

5.2.2. Síntesis de las nuevas *N*-propargil tetrahydroquinolinas vía la reacción iDA utilizando las *N*-propargil anilinas preformadas

Luego de haber establecido las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción de imino Diels-Alder en su versión catiónica de tres componentes, se procedió a preparar las respectivas *N*-propargiltetrahydroquinolinas sustituidas **7-12**, como los únicos productos de

la reacción de ciclo-condensación “one pot” entre las *N*-propargil anilinas preformadas, formaldehído y *N*-vinil-2-pirrolidona (tabla 3). La reacción fue catalizada por InCl_3 (20 %) y transcurrió fácilmente a temperatura ambiente y atmosfera abierta durante tres (3) horas y empleando acetonitrilo como disolvente (Esquema 28). Luego de la respectiva purificación por cromatografía en columna fueron obtenidas las tetrahydroquinolinas deseadas con muy buenos rendimientos de reacción (73-95 %). En la tabla 3, se encuentran los rendimientos, estado físico de los productos y puntos de fusión no corregidos de cada uno de los productos, cuando se utilizó InCl_3 (20% mol) como catalizador.

Esquema 28. Preparación de las *N*-propargil tetrahydroquinolinas **7-12** vía la reacción de iDA cat.

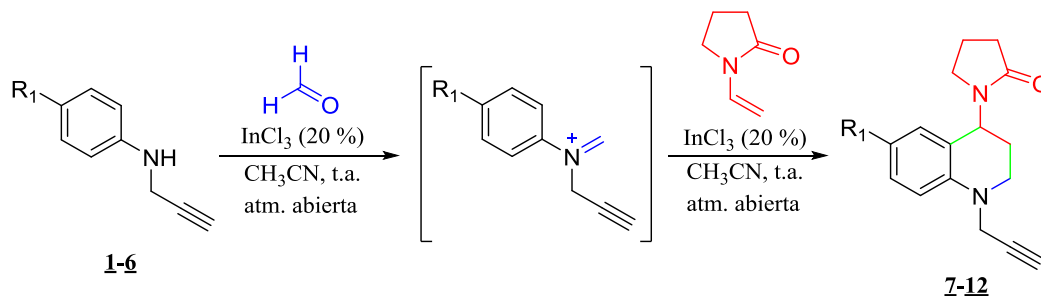


Tabla 3. Parámetros fisicoquímicos de las nuevas *N*-propargil tetrahydroquinolinas **7-12** sintetizadas vía reacción iDA cat.

<i>Comp.</i>	R_1	<i>p.m., g/mol</i>	<i>Rend.^a (%)</i>	<i>Estado físico</i>	<i>P.f. °C^b</i>
7	H	254.33	73	Solido amarillo	88-90 °C
8	CH_3	268.36	95	Solido amarillo	125-127 °C
9	OCH_3	284.36	91	Solido amarillo	154-156 °C
10	Cl	288.77	92	Solido marrón	123-125 °C
11	CH_2CH_3	282.39	91	Solido blanco	106-107 °C
12	F	272.32	85	Solido blanco	131-132 °C

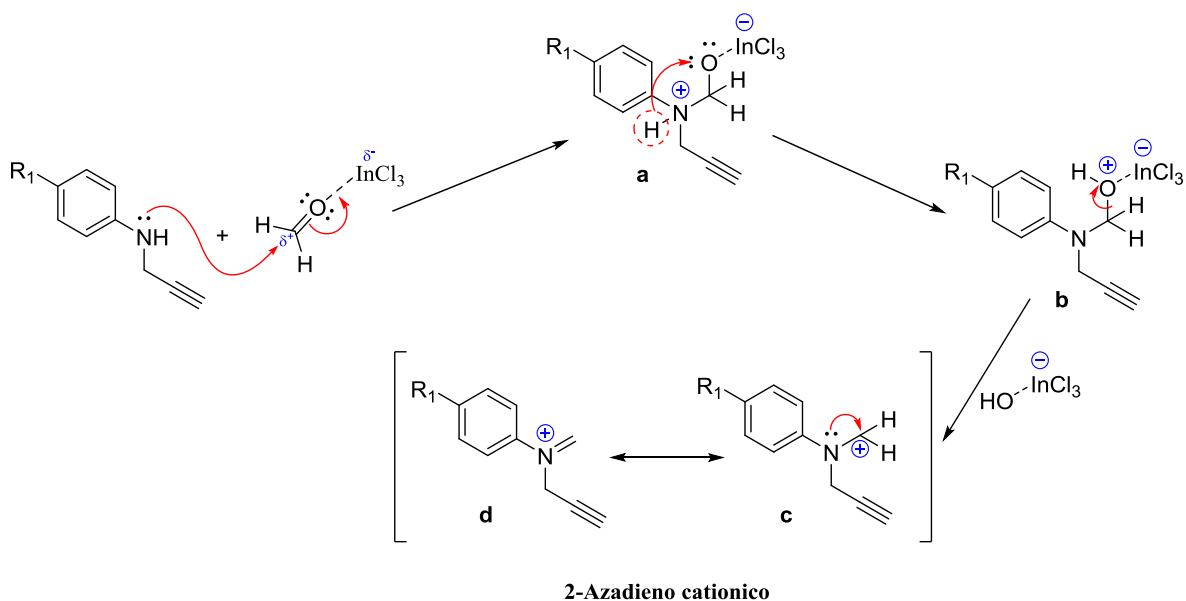
^a Rendimiento después de separado por CC; ^b Sin corregir.

De acuerdo con varios reportes encontrados en la literatura se puede aseverar que la síntesis de estas tetrahydroquinolinas se lleva a cabo mediante una reacción imino Diels-Alder catiónica, metodología que permite acceder a este tipo de compuesto a través de una ruta

“one-pot” de tres componentes, lo cual a su vez se traduce en economía atómica, un ahorro considerable de energía y reactivos.

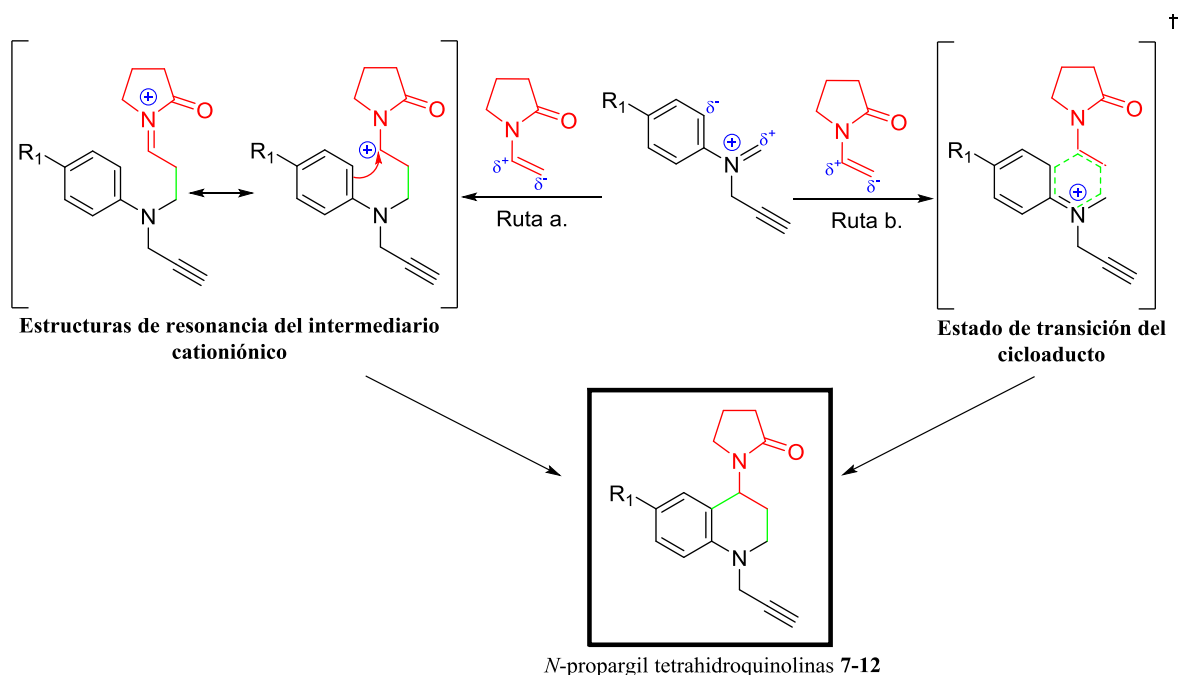
Lo anterior convierte esta metodología en una ruta sintética cada vez más acorde con la química sostenible. A pesar de las constantes dudas acerca del posible mecanismo en este trabajo se propone, que la reacción de cicloadición se lleva a cabo gracias a la formación de un intermediario catiónico (no aislado) el cual estaría estabilizado gracias a la participación de una estructura carbocatiónica resonante formada luego de la interacción mediada por el ácido de Lewis de la propargilamina y el formaldehído (Esquema 29).

Esquema 29. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario catiónico mediado por el ácido de Lewis



Dicho intermediario catiónico actúa en la reacción de cicloadición como un dieno con deficiencia eléctrica, mientras que la *N*-vinil-2-pirrolidona, lo hace como un dienófilo “rico” (Esquema 30).

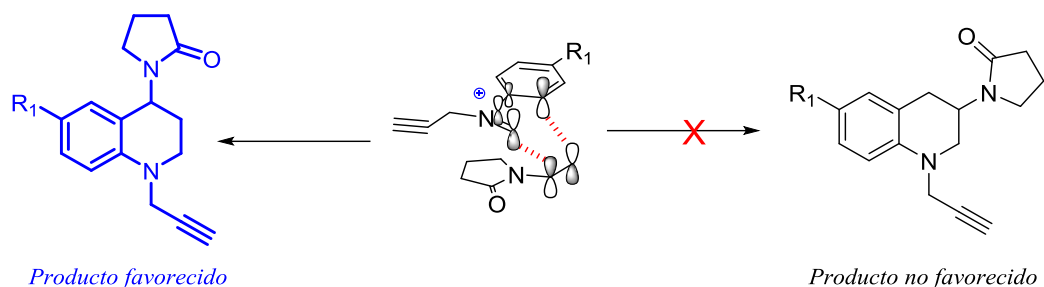
Esquema 30. Mecanismos propuestos para la obtención de las *N*-propargiltetrahidroquinolina **7-12**, vía la reacción iDA cat.



Con los resultados obtenidos en este trabajo no es posible afirmar sin lugar a duda que la reacción de iDA se lleva a cabo por un mecanismo concertado (Ruta **b**. Esquema 30) o un mecanismo por pasos (Ruta **a**. Esquema 30). Una de las limitantes para evaluar los posibles mecanismos es la imposibilidad de establecer experimentalmente criterios estereoquímicos muy útiles en otros casos para demostrar la diastereoselectividad de la reacción. Teniendo en cuenta lo anterior, en el siguiente esquema (Esquema 30) se proponen dos posibles rutas mecanísticas para acceder a los respectivos compuestos tetrahidroquinolínicos.

Otro aspecto importante que vale la pena discutir es la regioselectividad de la reacción en este caso en particular la reacción fue altamente regioselectiva lo cual está sustentado en la interacción de los orbitales de frontera de cada una de las especies reaccionantes, las cuales se dan para permitir la unión de los extremos cuya densidad electrónica sea menor y además está de acuerdo con los resultados reportados en la literatura para la regioselectividad de la reacción imino Diels-Alder convencional (Figura 13).

Figura 13. Posible interacción entre orbitales HOMO del dieno y LUMO del dienófilo, y la regioselectividad en la reacción de iDA cat.



La completa caracterización estructural de las *N*-propargiltetrahydroquinolinas **7-12**, se realizó a través del uso de las técnicas instrumentales como el IR, como prueba diagnóstica de la formación del compuesto, seguido del análisis de ESI-EM, previa purificación. La confirmación inequívoca de la estructura se llevó a cabo luego de experimentos de RMN mono- (¹H-RMN, ¹³C-RMN, DEPT-135) y bidimensionales (¹H,¹H-COSY, HMBC y HSQC).

Los espectros IR de las tetrahidroquinolinas muestran las bandas de absorción esperadas de los grupos funcionales característicos presentes en la estructura tetrahidroquinolínica. Como ejemplo se tomó el compuesto **7** (Figura 14). En el espectro IR de este compuesto se encuentra la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión en 3223 cm⁻¹ del enlace C-H del alquino terminal, además de la banda de flexión a 751 cm⁻¹ del mismo enlace. Otra banda de absorción importante aparece en 1663 cm⁻¹, la cual corresponde a la vibración de flexión del enlace C=O. Por otro lado, se observa las bandas de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace C_{Ar}-H (2856-2981 cm⁻¹) y la banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace C=C (1489 cm⁻¹), ambas banda asociadas al núcleo aromático. En la tabla 4 se encuentran resumidos los valores asociados a las bandas de absorción del infrarrojo más características de cada uno de los compuestos **7-12**.

Figura 14. Espectro IR de la *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7**.

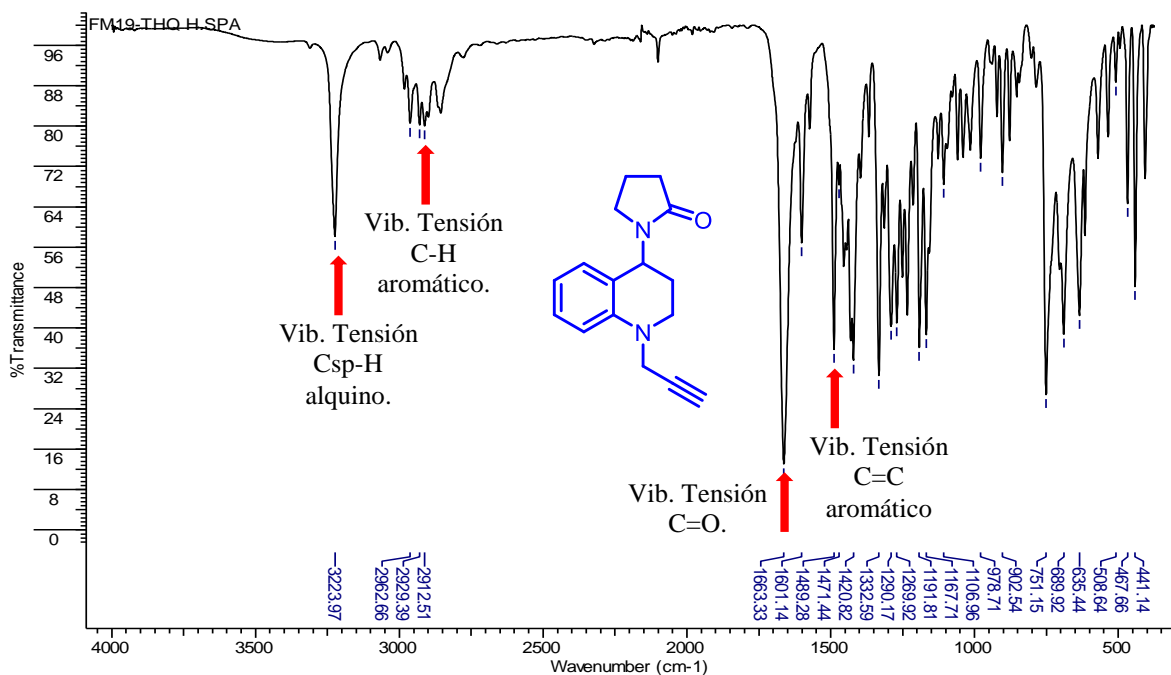


Tabla 4. Características espectrales de IR para las *N*-propargil tetrahydroquinolinas **7-12**.

<i>Comp.</i>	<i>Bandas de absorción en el espectro IR (cm⁻¹)</i>			
	<i>Vib. T. C_{sp}-H</i>	<i>Vib. T. C_{Ar}-H</i>	<i>Vib. T. C=O</i>	<i>Vib. T. C=C (Ar)</i>
7	3223	2912-2956	1663	1489
8	3212	2826-2988	1667	1500
9	3263	2807-2950	1671	1947
10	3209	2845-2984	1670	1488
11	3224	2957-2962	1668	1492
12	3302	2932-2934	1670	1421

Siguiendo con la respectiva caracterización de los derivados *N*-propargil tetrahydroquinolinas **7-12**, con el objeto de determinar las masas nominales de dichos compuestos, se empleó la técnica de espectrometría de masas con nebulización por electrospray (ESI-MS) en modo positivo. A pesar que de los seis casos de los compuestos tetrahydroquinolínicos analizados ninguno mostro el aducto molecular $[M+H]^+$ o su intensidad era muy baja, en la mayoría de

los casos se observan otros aductos moleculares entre el ion molecular de los compuestos sintetizados y iones sodio o potasio con relación m/z que evidencia la formación de las respectivas tetrahydroquinolinas. En la tabla 5 se encuentran resumidas las masas de los correspondientes aductos moleculares obtenidos por ESI-MS para las tetrahydroquinolinas **7-12**.

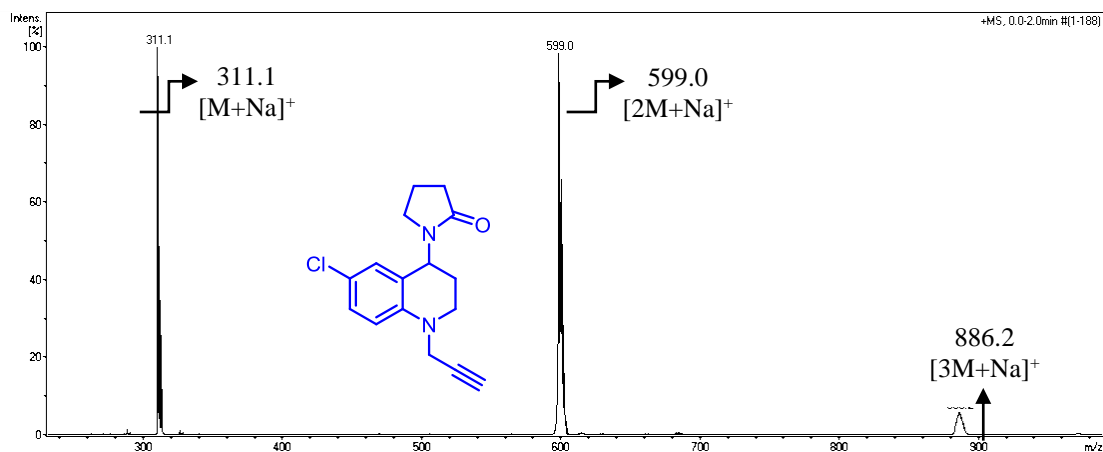
Tabla 5. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de las *N*-propargil tetrahydroquinolinas **7-12**.

Comp.	Full scan (m/z)			Ion fragmento (m/z)
	$[M+Na]^+$	$[2M+Na]^+$	$[3M+Na]^+$	$[[M+H]-C_4H_6NO]^+$
7	277.1	531.1	N.D. ^a	170.3
8	291.2	559.1	N.D. ^a	184.3
9	307.1	591.1	N.D. ^a	199.2
10	311.1	599.0	886.2	204.2
11	305.1	587.1	N.D. ^a	198.3
12	295.1	567.0	N.D. ^a	188.2

^a N.D. No detectado

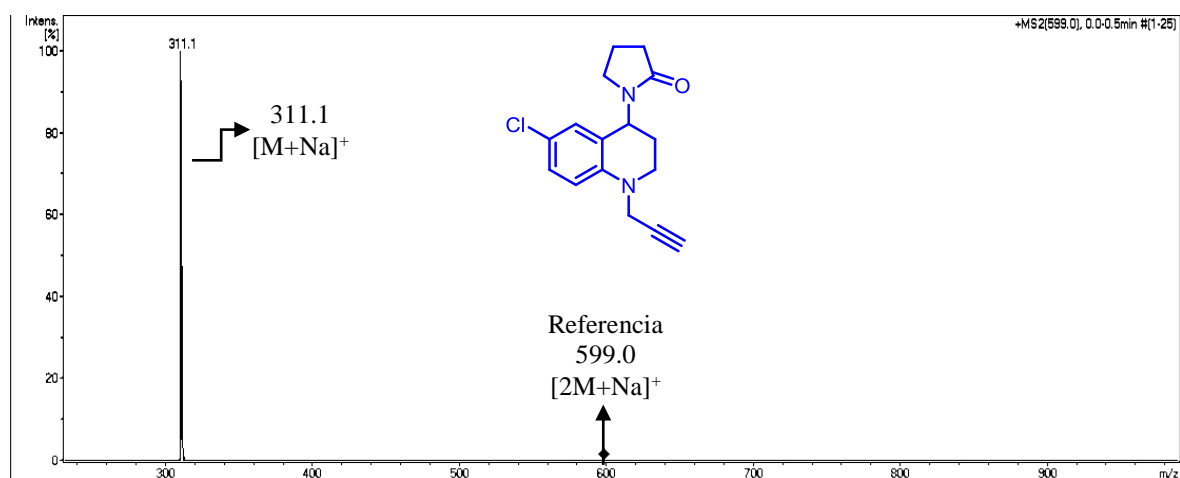
En el ejemplo mostrado en la figura 15, que corresponde al espectro *full scan* de la *N*-propargil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il) tetrahydroquinolina **10**, se pueden observar tres señales con relación m/z de 311.1, 599.0 y 886.2 umas las cuales corresponden al aducto formado por la unión de una unidad molecular con sodio $[M+Na]^+$, el aducto debido a la formación de un dímero y la unión de un ion de Na, $[2M+Na]^+$, al aducto formado a partir un trímero y un ion de Na, $[3M+Na]^+$, respectivamente (Figura 15).

Figura 15. Espectro de masas (ESI-MS) para la *N*-propargiltetrahydroquinolina **10**.



El estudio por ESI-MS permite, entre otras cosas la selección de uno de los pico de relación m/z para realizar una nueva fragmentación y posterior análisis. Cuando se llevó a cabo la fragmentación de la señal del aducto de m/z 599.0 umas, se pudo observar que este aducto genera de nuevo la señal asociada al aducto $[M+Na]^+$ cuya relación m/z corresponde a 311.1 umas. Vale la pena mencionar que uno de los iones fragmentos obtenidos a partir del del aducto $[M+H]^+$ fue el aducto $[[M+H]-C_4H_6NO]^+$ que corresponde al aducto asociado a la pérdida de 85 umas relacionado con el grupo lábil 2-pirrolidona. Estos resultado confirma que la masa de la formula molecular condensada del compuesto propuesto en la síntesis coincide con las masas incluidos aductos y fragmentos observadas en el estudio por ESI-MS. En la figura 16 se presenta el espectro de fragmentación del aducto $[2M+Na]^+$ anteriormente mencionado.

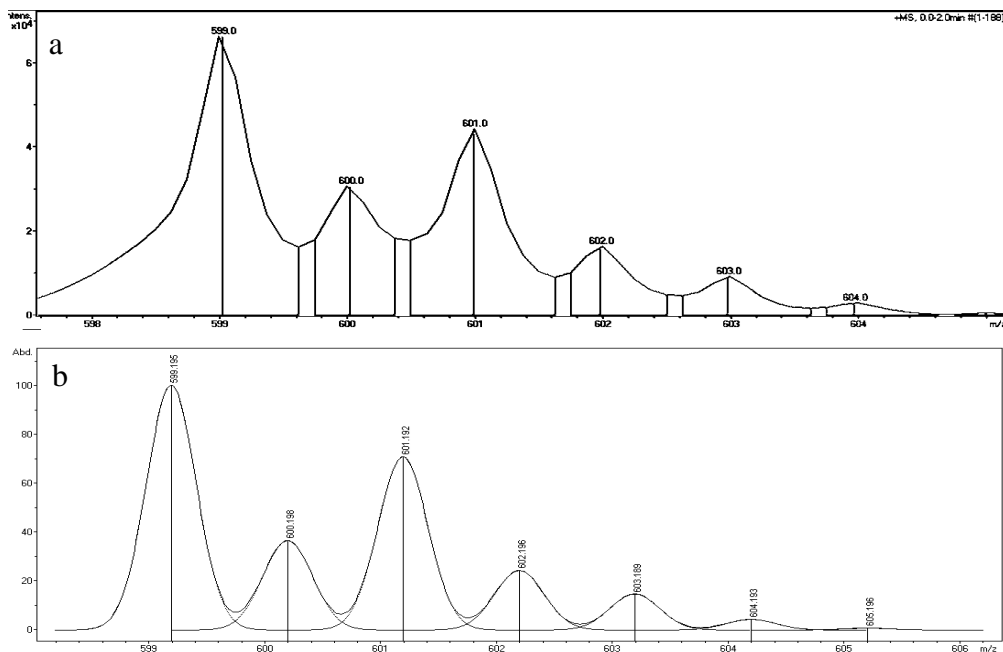
Figura 16. Espectro ESI-MS producto de la fragmentación del pico m/z 599.0 del espectro (*full scan*).



El conjunto de señales relacionados a iones con la misma fórmula química pero que contienen diferentes isotópos, se conoce como patrón isotópico. Cabe resaltar que el patrón isotópico calculado para los iones moleculares esperados de acuerdo con la fórmula molecular condensada del compuesto, coincide con un alto grado de exactitud a los observados en los espectros tomados de ESI-MS para los compuestos sintetizados. En la figura 17 se puede ver el patrón isotópico observado del pico $[2M+Na]^+$ del compuesto **10** (Figura 17 a), y el calculado para este mismo pico (Figura 17 b). Lo cual en últimas nos permite aseverar que

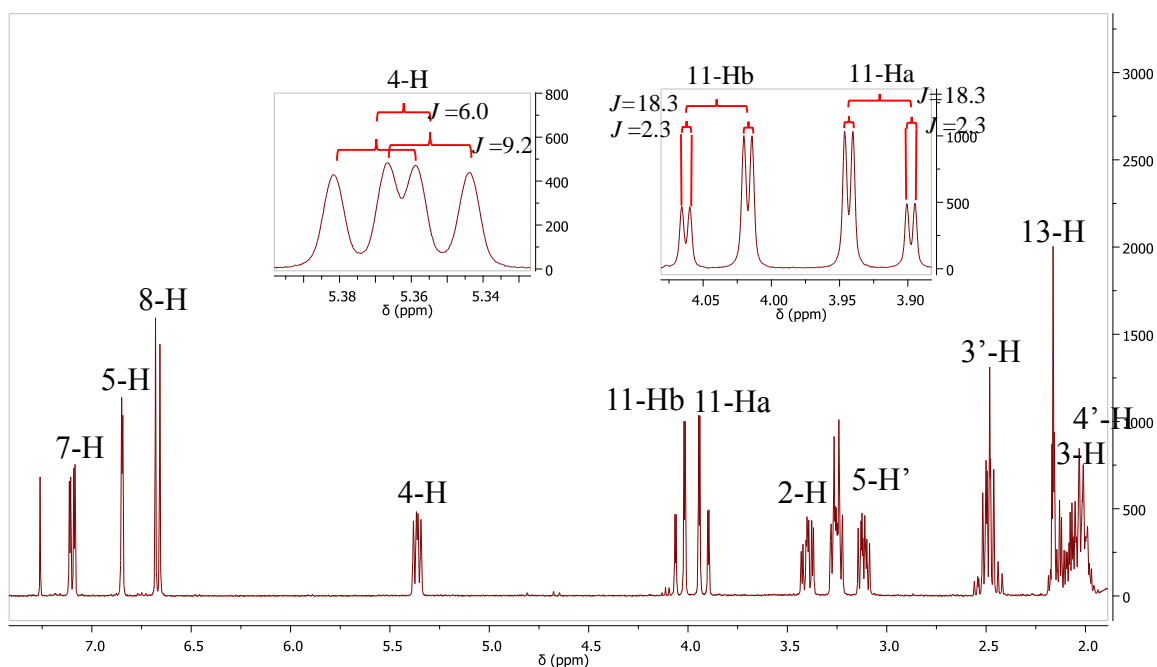
las respectivas *N*-propargil tetrahydroquinolinas fueron sintetizadas y su ión molecular hace parte de la mayoría de los aductos.

Figura 17. Patrón isotópico del pico $[2M+Na]^+$ de la *N*-propargiltetrahydroquinolina **10**.



El análisis por resonancia magnética nuclear (RMN) permitió asignar de forma adecuada la totalidad de las señales al espectro con los protones presentes en la estructura molecular de los compuestos tetrahydroquinolínicos **7-12**. Para realizar un análisis a los espectros de ^1H -RMN de estos compuestos, en la figura 18 se toma como ejemplo el espectro ^1H -RMN del compuesto **10** la *N*-propargil-6-Cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, y allí se puede observar las señales características de los protones del anillo aromático, comprendidas en la zona entre 6.62 y 7.14 ppm, las del anillo tetrahydroquinolínico y el pirrolidínico comprendidas entre 1.8 y 3.5 ppm, y las del fragmento propargílico de 3.8 a 4.2 ppm. (Figura 18).

Figura 18. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-propargil-6-Cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **10**



En el espectro se puede observar las señales características de los protones 4'-H, 3'-H y 5'-H del anillo pirrolidínico en 1.97-2.06, 2.48 y 3.09-3.28 ppm, respectivamente. También se pueden apreciar entre 2.06-2.17 ppm las señales correspondientes a los protones 3-H, además aparecen entre 3.24-3.43 ppm y 5.36 ppm las señales asociadas a los protones 2-H y la señal correspondiente al protón 4-H del anillo tetrahydroquinolínico. Por otro lado las señales de los protones aromáticos de la tetrahydroquinolina son características y se pueden apreciar a 6.67 (8-H), 6.85 (5-H) y 7.10 7(-H) ppm. Por último se pueden apreciar las señales del fragmento propargílico, en 2.16 ppm aparece la señal asociada al protón terminal, y la señal de los protones metilénicos (CH_2) de dicho fragmento en 3.92-4.04 ppm.

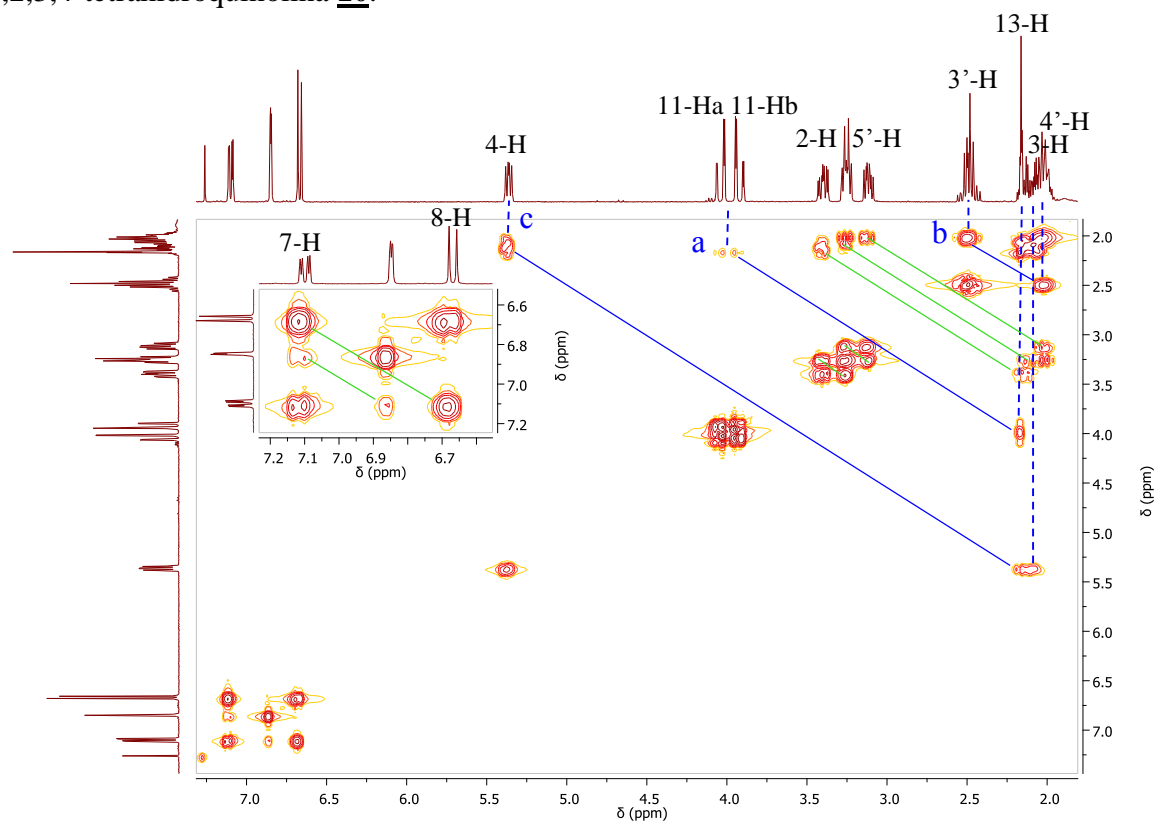
La tabla 6 resume todas las señales de los protones de los compuestos **7-12**. La asignación de cada protón con su respectivo carbono se realizó mediante el análisis de los espectros bidimensionales ^1H , ^1H -COSY y HSQC de cada compuesto, en la figura 19 se puede apreciar el espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY para el compuesto **10**.

Tabla 6. Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los protones en los espectro de ^1H -RMN de las *N*-propargil tetrahydroquinolinas **7-12**.

Datos de ^1H -RMN (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])													
Comp.	Anillo pirrolidínico			Anillo tetrahydroquinolínico								Otros protones	
	4'-H	3'-H	5'-H	3-H	2-H	11-Ha	11-Hb	4-H	8-H	5-H	7-H	R ₁	=C-H
7	1.95-2.03 m	2.48 m	3.06-3.26 m	2.06-2.20 m	3.27-3.43 m	3.96 dd J=18.1, 2.4	4.06 dd J=18.1, 2.4	5.40 dd J= 9, 8.8	6.76 d J= 8.9	6.90 dt J=7.6, 1.2	7.16 tdd J= 7.6, 1.7, 0.6	6.72 dd J=7, 1	2.15 t J=2.4
8	1.92-2.04 m	2.49 td J= 8.1 2.4	3.07-3.29 m	2.05-2.19 m	3.20-3.38 m	3.95 dd J= 18, 2.4	4.04 dd J= 18, 2.4	5.38 dd J= 8.7, 8.2	6.68 d J= 8.3	6.72 s	6.98 ddd J= 8.3, 1.5, 0.6	2.21 s	2.14 t J=2.3
9	1.92-2.04 m	2.46-2.50 m	3.09-3.3 m	2.05-2.16 m	3.18-3.35 m	3.91 dd J=18.1, 2.4	4.04 dd J=18.1, 2.4	5.40 dd J= 8.7, 9	6.72 d J= 8.9	6.51 d J= 2.8	6.77 ddd J= 8.9, 2.8, 0.4	3.71 s	2.14 t J=2.4
10	1.97-2.06 m	2.48 m	3.09-3.28 m	2.06-2.17 m	3.24-3.43 m	3.92 dd J=18.3, 2.3	4.04 dd J=18.3, 2.3	5.36 dd J= 9.2, 6.0	6.67 d J= 8.9	6.85 dd J=2.4, 0.7	7.10 dd J= 8.9, 2.6	-----	2.16 t J=2.4
11	1.9-2.02 m	2.44-2.45 m	3.06-3.23 m	2.03-2.16 m	3.24-3.38 m	3.95 dd J=18.2, 2.3	4.03 dd J=18.2, 2.3	5.38 dd J=8.1, 6.5	6.70 d J= 8.4	6.73 d J= 1.7	7.00 dd J= 8.4, 1.7	2.44-2.45 m -CH ₂ - 1.15 t J=7.6 -CH ₃	2.14 t J=2.3
12	1.95-2.04 m	2.47 m	3.07-3.22 m	2.05-2.13 m	3.24-3.39 m	3.88 dd J=18.2, 2.4	4.04 dd J=18.2, 2.4	5.38 dd J=9.2, 6.8	6.67 dd J=9.1, 4.6	6.61 ddd J=9.1, 3.1, 1.0	6.85 dd J= 8.5, 3.1, 0.8	----	2.14-2.16 m

En el espectro ^1H , ^1H -COSY de la *N*-propargiltetrahydroquinolina **10** se observa la correlación entre los protones 11-H y los protones 13-H del fragmento propargilo, a pesar de que dichas interacción se dan a más de tres (3) enlaces, estas se dan con una intensidad alta (correlación **a**). El análisis del espectro bidimensional COSY permitió además determinar que en la región entre 1.95-2.20 ppm (multiplete), están solapadas las señales correspondientes a los protones 4'-H y 3-H (correlación **b**). Otra correlación que vale la pena resaltar del espectro es la que se observa entre el protón 4-H y los protones 3-H, las cuales ayudaron de igual forma a elucidar el multiplete asociado a ambos protones (correlación **c**).

Figura 19. Espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la *N*-propargil-6-Cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **10**.



El análisis de los espectros de ^{13}C -RMN aportaron más evidencias para la correcta elucidación estructural de los compuestos **7-12** y por ende el éxito de la síntesis. En dichos espectros se pueden observar todas las señales asociadas a cada uno de los carbonos de la molécula, tales como los carbonos del sustituyente propargílico, el carbono del grupo carbonilo del anillo pirrolidínico, y los demás carbonos que componen el núcleo tetrahydroquinolínico.

A modo de ejemplo en la figura 20 se puede apreciar el espectro ^{13}C -RMN del compuesto **10** y su respectiva asignación a cada carbono del compuesto en el espectro. La tabla 7 resume la asignación de los respectivos carbonos para cada uno de los compuestos **7-12**.

Figura 20. Espectro ^{13}C -RMN de la *N*-propargil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **10**.

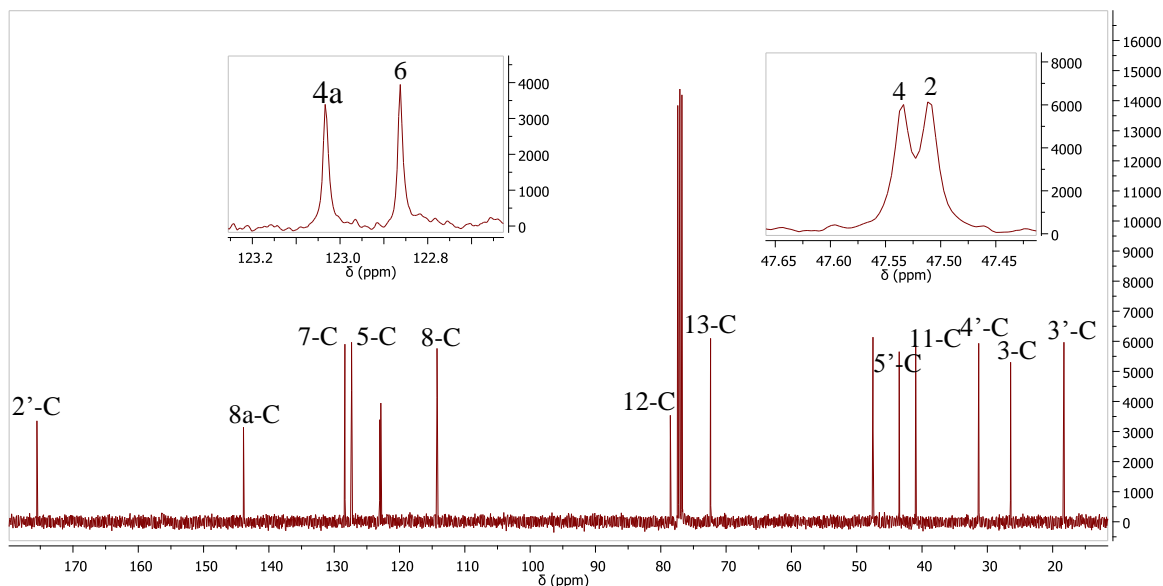


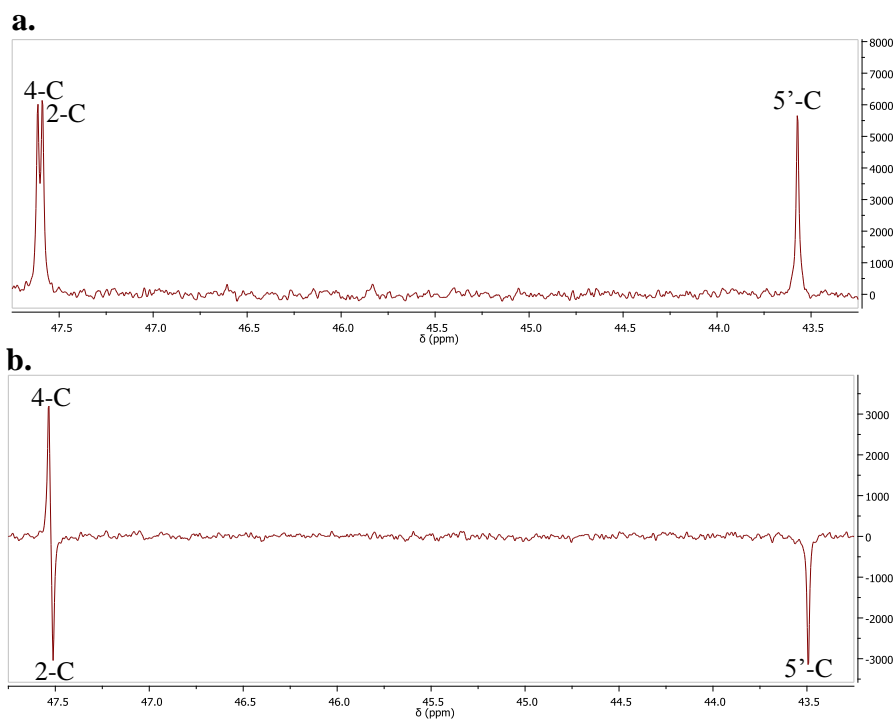
Tabla 7. Desplazamiento químico de los carbonos en los espectros de ^{13}C -RMN de las *N*-propargil tetrahydroquinolinas **7-12**.

Desplazamiento químico de los carbonos (δ [ppm]) y multiplicidad (J [Hz])																	
Comp.	Carbonos pirrolidínicos				Carbonos Tetrahydroquinolínicos										Otros carbonos		
	4'-C	3'-C	5'-C	2'-C	3-C	11-C	2-C	4-C	8-C	6-C	4a-C	5-C	7-C	8a-C	13-C	12-C	R_1
7	18.3	31.5	43.8	175.5	26.8	40.9	47.5	47.8	112.9	118.2	121.1	128.0	128.5	145.3	72.1	79.1	-----
8	18.4	31.6	43.9	175.5	27.0	41.1	47.6	47.7	113.3	121.2	127.6	128.7	129.2	143.2	72.1	79.2	20.5
9	18.4	31.5	43.7	175.5	26.9	41.4	47.8	48	113.6	152.5	122.9	114.0	114.6	139.7	72.3	79.1	55.7
10	18.3	31.4	43.5	175.6	26.5	41.0	47.5	47.6	114.3	122.9	123.1	127.4	128.4	143.9	72.4	78.6	-----
11	18.4	31.	43.9	175.4	26.9	41.0	47.5	47.8	113.1	121.0	134.0	127.9	127.4	143.3	72.1	79.2	15.9 27.8
12	18.2	31.3	43.3	175.5	26.5	41.3	47.7	47.7	115.0 d $J=12$	156.0 d $J=237$	123.0 d $J=6$	114.2 d $J=22$	114.0 d $J=22.2$	141.7 d $J=2$	72.4	78.7	-----

La asignación de los carbonos se realizó teniendo en cuenta las correlaciones entre protones y carbonos en el espectro bidimensional HSQC de los compuestos **7-12**. En todos los casos las señales de los carbonos 2-C y 4-C mostraron un solapamiento en la señal lo cual fue fácilmente solucionado gracias a los espectros de DEPT-135, en donde se pudo diferenciar

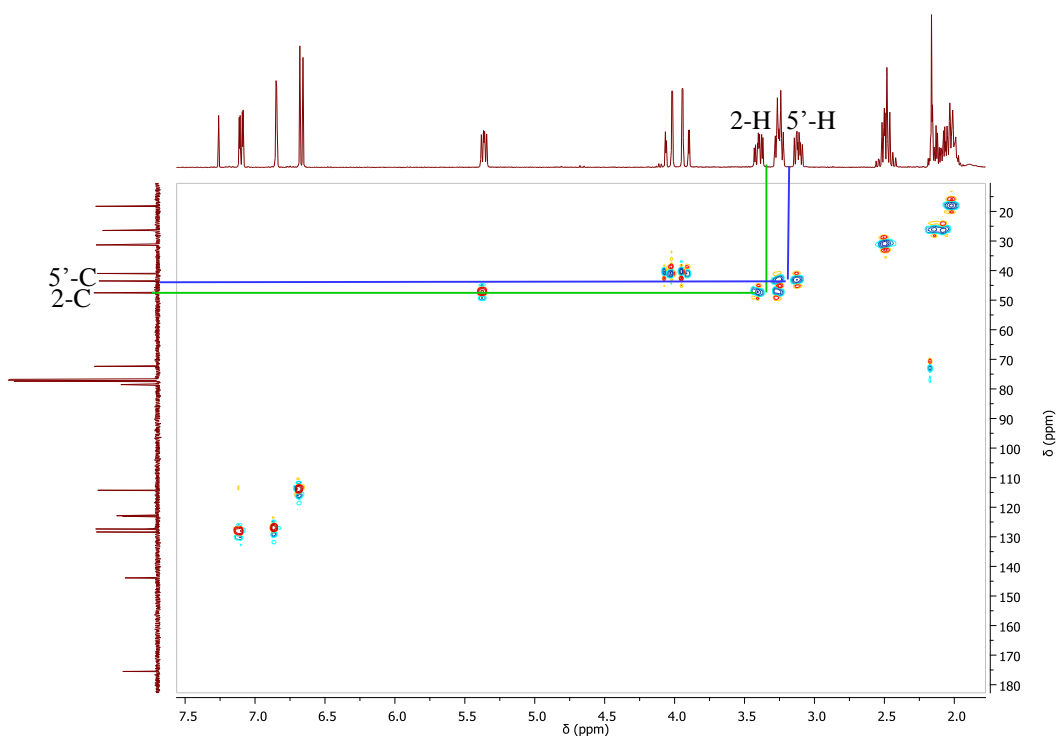
los carbonos secundarios (C-2) y los carbonos terciarios (C-4). En la figura 21 se muestra una expansión de la zona del espectro de ^{13}C -RMN en la que se registran las señales de los carbonos 5'-C, 2-C y 4-C (Figura 21, a) y del espectro DEPT-135 (Figura 21, b).

Figura 21. Expansión de la zona del espectro de ^{13}C -RMN (a) y del espectro DEPT-135 (b) en la que se registra la señal de los carbonos 5'-C, 2-C y 4-C del compuesto **10**.



Por último los espectros bidimensionales de HSQC permitieron corroborar todas las asignaciones realizadas tanto para los carbonos como para los protones. Además permitieron asignar algunas señales de protones, ubicados dentro de diferentes multipletes. Por ejemplo se puede ver que la señal de los protones 5'-H se reparte entre los dos multipletes en la región 3.06-3.26 ppm, pero este también contiene parte de la señal del protón 2-H. Por otro lado se puede apreciar claramente la señal proveniente de la correlación del protón 13-H con su respectivo carbono ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) esta señal es muy importante debido a que corrobora la presencia del fragmento alquino terminal, el cual es parte fundamental de la síntesis ya que intervendrá en la síntesis de los isoxazoles finales (Figura 22).

Figura 22. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-propargil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)1,2,3,4-tetrahidroquinolina **10**.

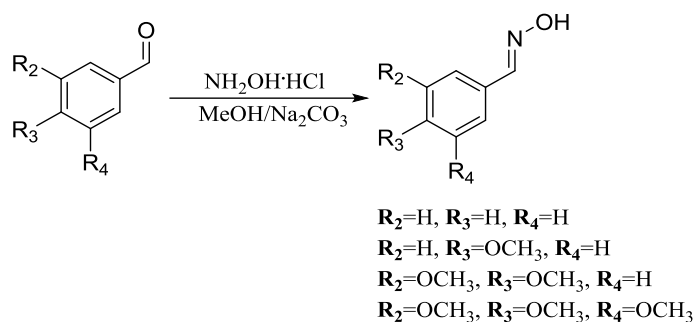


5.3. Síntesis de los híbridos moleculares tetrahidroquinolinas/isoxazoles polifuncionalizados (**13-28**)

5.3.1. Preparación de las aril aldoximas

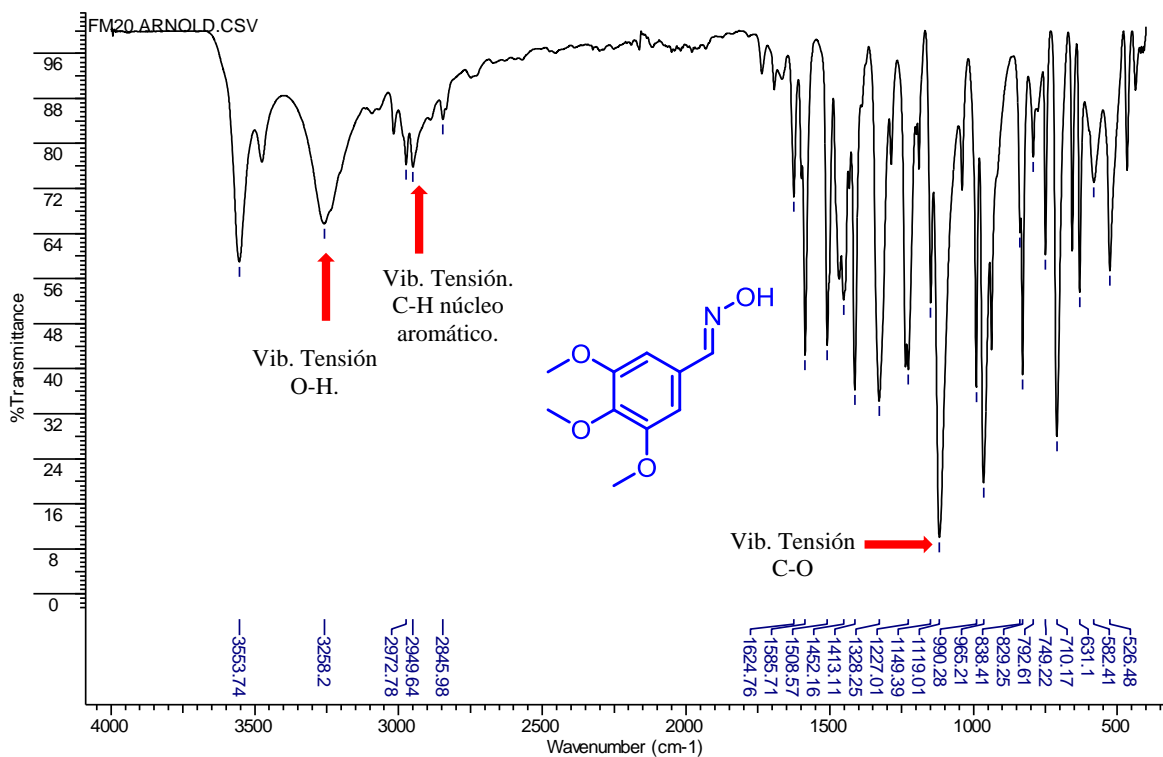
Para llevar a cabo la síntesis de los híbridos moleculares tetrahidroquinolina/isoxazol, fue necesario primero sintetizar las respectivas aldoximas de cada uno de los arilaldehídos seleccionados (benzaldehído, 4-metoxibenzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído); para ello se llevó a cabo una reacción de condensación entre los correspondientes aldehídos y clorhidrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) en presencia de Na_2CO_3 y metanol como disolvente (Esquema 31).

Esquema 31. Síntesis de las diferentes aril aldoximas.



Los crudos obtenidos no fueron sometidos a ningún proceso de purificación, debido a que eran compuestos sólidos y estables y con un porcentaje de conversión a la respectiva aldoxima muy alto indicado por CC. La caracterización de estas oximas se llevó a cabo por medio de análisis de espectroscopia infrarroja (IR), y la comparación de las características físico químicas observadas, con las reportadas en la literatura.

Figura 23. Espectro IR de la oxima del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído.



Como ejemplo se tomó el espectro infrarrojo de la oxima del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (figura 23). En el espectro se puede observar una banda de absorción a 3258 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión del enlace O-H del grupo hidroxilo unido al átomo de Nitrógeno de la oxima, y la desaparición de la banda de absorción del enlace carbonílico ($1650\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$), lo cual confirma la obtención inequívoca de la aldoxima correspondiente. Otras bandas de absorción que se observan en el espectro incluyen las bandas características de la vibración de tensión del enlace C-H del núcleo aromático a $2949\text{-}3017\text{ cm}^{-1}$, y la banda generada por la vibración de tensión dada por el enlace C-O de los grupos metoxilos (1119.01 cm^{-1}). En la tabla 8, se encuentran resumidos los valores asociados a las bandas de absorción en el IR características de cada una de las aldoximas sintetizadas.

Tabla 8. Características espectrales de IR para las aril aldoximas sintetizadas.

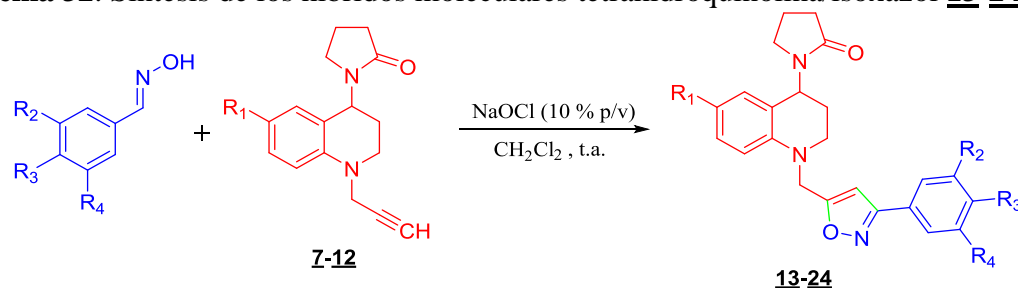
<i>Aldoxima.</i>	R_2	R_3	R_4	<i>Bandas de absorción en el espectro IR (cm^{-1})</i>		
				<i>Vib. T. O-H.</i>	<i>Vib. T. C_{Ar}-H</i>	<i>Vib. T C-O.</i>
<i>benzaldehído</i>	H	H	H	3282	2783-3063	N.D. ^a
<i>4-metoxibenzaldehído</i>	H	H	OCH ₃	3259	2906-3079	1246
<i>3,4-dimetoxibenzaldehído</i>	H	OCH ₃	OCH ₃	3444	2839-3084	1134
<i>3,4,5-trimetoxibenzaldehído</i>	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3258	2949-3017	1119

^a N.D. No observado.

5.3.2. Síntesis de híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol vía la cicloadición 1,3-dipolar

Una vez obtenidas y caracterizadas las respectivas aldoximas, se procedió a la síntesis de los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol. Esta síntesis se llevó a cabo a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, entre las tetrahydroquinolinas **7-12** y las aldoximas preformadas; la reacción fue mediada por hipoclorito de sodio (NaOCl) en solución acuosa. El esquema general utilizado en esta reacción se muestra en el esquema 32.

Esquema 32. Síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol **13-24**.



Con el objetivo de evaluar e identificar las mejores condiciones de reacción para la síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol, se llevaron a cabo ensayos preliminares con NaOCl, *N*-clorosuccinimida y cloramina-T. A pesar de que el uso de estos tres agentes halogenantes está ampliamente reportado para mediar la reacción de cicloadición 1,3-dipolar mediante la formación del óxido de nitrilo, en este trabajo de investigación se evidencio que solo las condiciones de reacción que emplean el NaOCl, presentan conversión con buen rendimiento de reacción para la síntesis de los respectivos híbridos moleculares. En la tabla 9 se resumen los ensayos realizados para la búsqueda de las condiciones óptimas para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

Tabla 9. Estudio de condiciones de reacción para la cicloadición 1,3-dipolar

<i>Condiciones de reacción</i>	NCS/DMF	NaOCl/TEA DCM	Cloramina-T Cu ₂ SO ₄ /Cu Diétil éter.
<i>Rend.^a</i>	<5 %	55 %	<5 %

^a Rendimiento después de separado por CC. ^b indicado por CCF

Los estudios preliminares de reacción mostraron que sorpresivamente el uso de cloramina-T y la *N*-clorosuccinimida (NCS) no resultaron ser efectivas en la cicloadición 1,3-dipolar para la síntesis de los isoxazoles. También se pudo evidenciar a partir de los ensayos realizados que el hipoclorito de sodio (NaOCl) fue el único agente efectivo para mediar la reacción de cicloadición. Una vez establecidas las condiciones de reacción, se procedió a realizar la síntesis de los diferentes compuestos híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol **13-24**. En la tabla 10 se reportan los porcentajes de rendimientos y el estado físico de los productos, cuando además de utilizar NaOCl como agente halogenante, se empleó TEA y diclorometano como disolvente.

La síntesis de los nuevos híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol se llevó a cabo a través de una cicloadición 1,3-dipolar, donde el grupo propargilo unido al nitrógeno de la tetrahydroquinolina de los compuestos **7-10** (dipolarófilo) reaccionó con la oxima de los aldehídos polisustituídos (precursor del 1,3-dipolo). El dipolo obtenido es un derivado de óxido de nitrilo que generalmente se obtiene *in situ*, y que proviene de una especie clorada

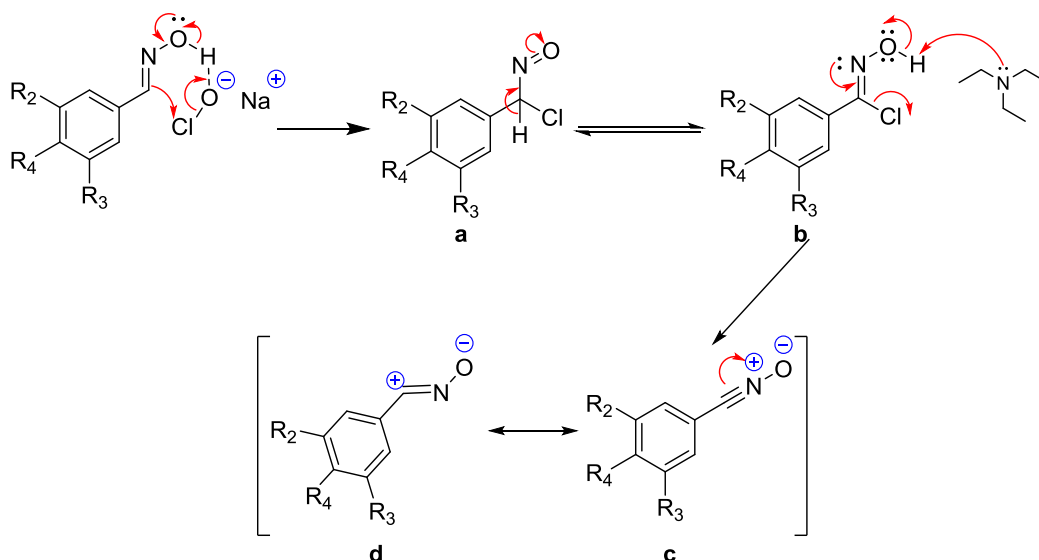
de las aldoximas. Los dos estados intermedios mencionados no fueron aislados, pero se presume que la reacción ocurrió a través de la formación de estas dos especies. En el esquema 33 se muestra un mecanismo propuesto para la formación de estas dos especies intermedias.

Tabla 10. Parámetros físico químicos de los nuevos híbridos tetrahydroquinolínicos/isoxazol **13-24** vía reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

<i>Comp.</i>	<i>p.m.</i> (g/mol)	<i>Rend.</i> (%) ^a	<i>Estado físico</i>
13	373.46	55	Aceite naranja
14	403.48	65	Aceite rojizo
15	463.53	75	Aceite café oscuro
16	387.48	72	Aceite rojizo
17	417.51	64	Aceite rojizo
18	477.56	63	Aceite rojizo
19	403.48	42	Aceite café oscuro
20	433.51	74	Aceite rojo oscuro
21	493.56	74	Aceite rojo
22	407.9	55	Aceite rojo oscuro
23	437.92	51	Aceite naranja
24	497.998	85	Aceite café

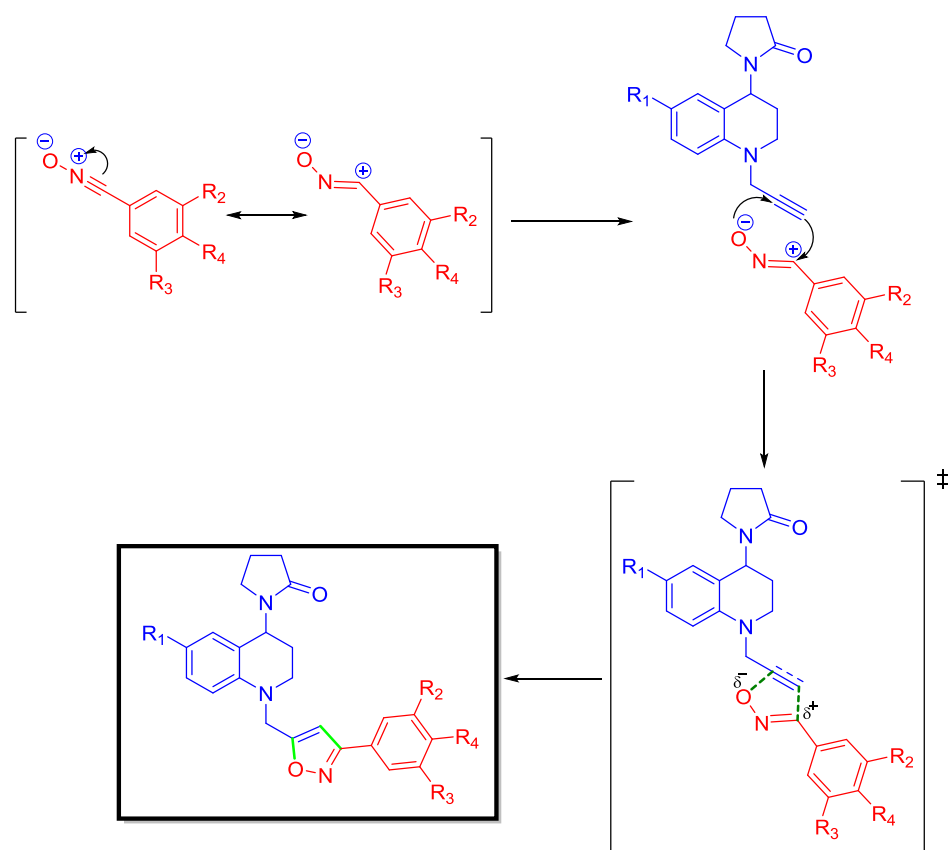
^a Rendimiento después de separado por CC

Esquema 33. Mecanismo propuesto para la creación in situ del óxido de nitrilo, a partir de la aldoxima



Con la creación de este dipolo *in situ* y la adición de las tetrahydroquinolinas *N*-propargiladas **7-12**, se lleva a cabo una cicloadición 1,3-dipolar, la cual transcurre a través de un estado de transición concertado. En el esquema 34 se describe un posible mecanismo propuesto para la síntesis de los compuestos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol a partir de las arilaldoximas preformadas.

Esquema 34. Mecanismo propuesto para la síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol **13-24** vía la cicloadición 1,3-dipolar.

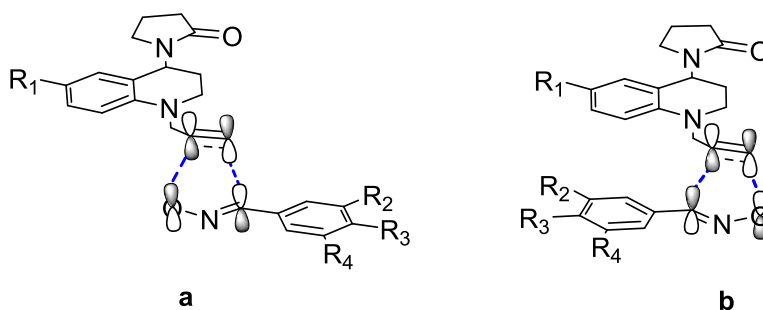


5-((4'-(2"-oxopirrolidin-1"-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)-3-arilisoxazoles polisustituidos

Uno de los aspectos más sobresalientes de esta reacción reside en la alta regioselectividad, la cual se explica teniendo en cuenta las diferentes concentraciones de densidad electrónica encontradas tanto en el dipolo como en el dipolarófilo. El control de la regioselectividad de la reacción 1,3-dipolar está muy ligado a la naturaleza de los sustituyentes, el carácter electroaceptor que tiene el átomo de nitrógeno de la tetrahydroquinolina es lo suficiente para concederle un carácter electrodeficiente al carbono cuaternario del dipolarófilo, teniendo esto

en cuenta se espera entonces que en el estado de transición mostrado en el esquema 39, la cicloadición favorezca la formación del isoxazol 3,5 disustituido (Figura 24, **a**), en vez del 3,4 disustituido (Figura 24, **b**).

Figura 24. Posibles configuraciones en el intermediario pericíclico para la formación del anillo isoxazólico.



La completa caracterización estructural de los híbridos moleculares **13-28**, se realizó a través del uso de las técnicas instrumentales como el IR, como prueba diagnóstica de la formación del compuesto, seguido del análisis de ESI-EM, previa purificación. La confirmación inequívoca de la estructura se llevó a cabo luego de experimentos de RMN mono- (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135) y bidimensionales (^1H , ^1H -COSY, HMBC y HSQC).

Se tomó como ejemplo el espectro IR del compuesto **24** (Figura 25), en él se pueden ver las bandas características de los grupos funcionales que poseen los híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol sintetizados. En este espectro aparece la banda correspondiente la vibración de tensión del enlace C=O en 1668 cm^{-1} , también se pueden ver la banda de la vibración de tensión del enlace C-H del núcleo aromático en $2832\text{-}2937\text{ cm}^{-1}$. Por ultimo en 1122 cm^{-1} se encuentra una banda muy pronunciada debido la vibración de tensión del enlace C-O de los grupos metoxilo. En la tabla 11 se encuentra el resumen de los valores asociados a las bandas de absorción del IR para cada uno de los compuestos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/insoxazol.

Figura 25. Espectro IR del híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol **24**.

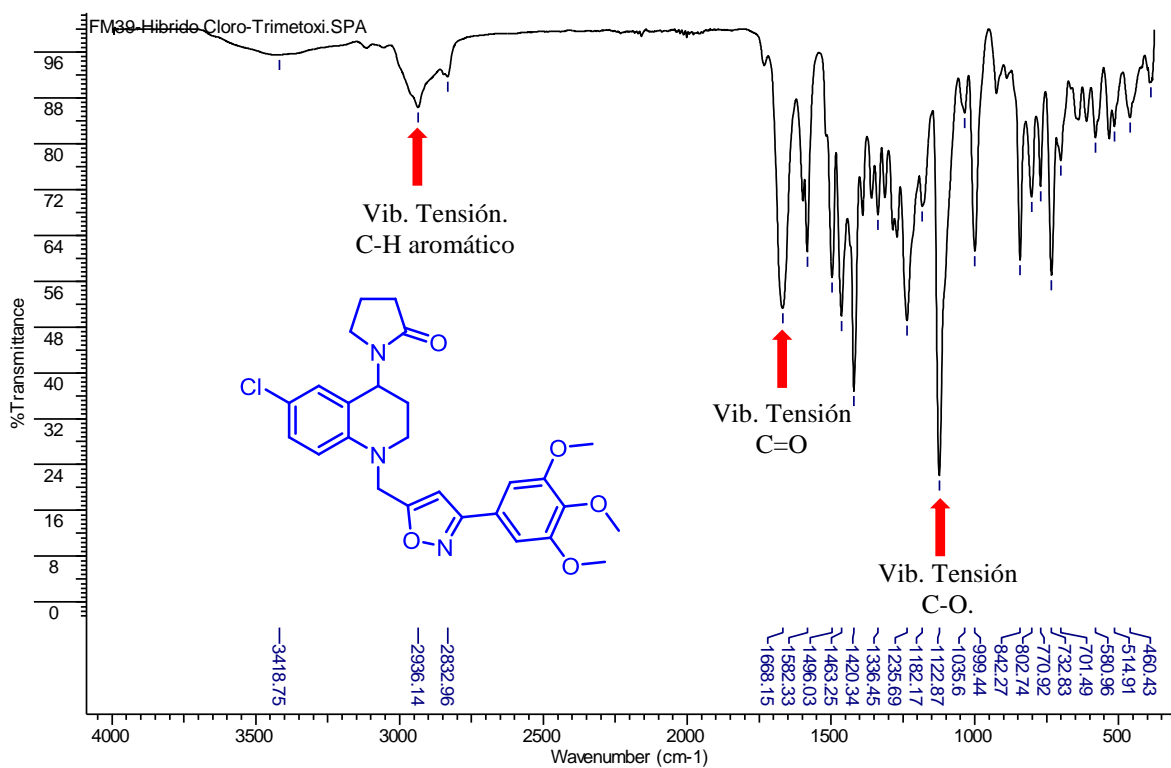
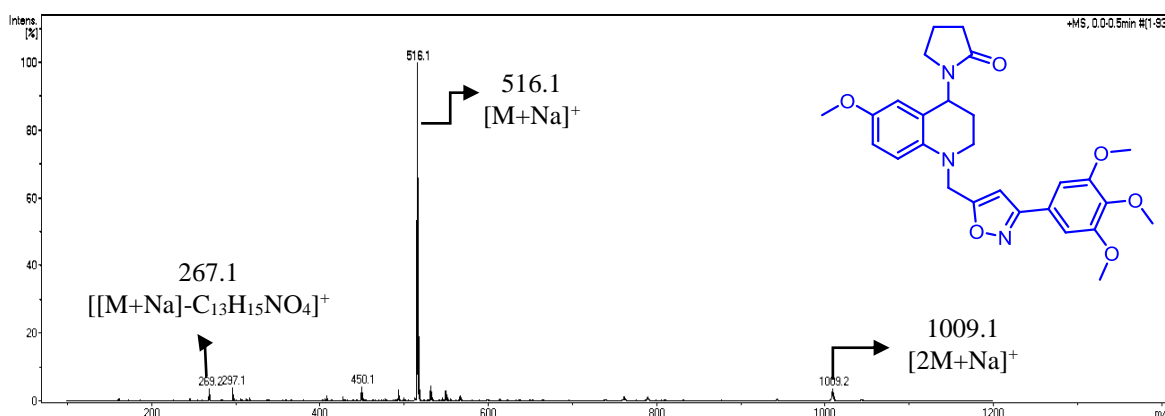


Tabla 11. Características espectrales de IR para los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol **13-24**.

Comp.	Bandas características del espectro IR (cm ⁻¹)		
	Vib. T. C _{Ar} -H	Vib. T. C=O.	Vib. T. C-O
13	2930-3010	1670	-----
14	2920-2990	1672	1167
15	2856-2937	1667	1122
16	2888-3032	1667	-----
17	2841-2956	1664	1175
18	2835-3051	1668	1124
19	2833-2933	1661	----
20	2837-2937	1662	1174
21	2835-2942	1664	1124
22	2930-3020	1657	-----
23	2858-2979	1678	1178
24	2832-2937	1668	1122

Continuando con la respectiva caracterización de los híbridos moleculares sintetizados, y con el objeto de determinar las masas nominales de estos compuestos, se realizaron los estudios ESI-MS en modo positivo. A pesar de que en todos los casos en el espectro *full scan* no se observaban siempre las mismas señales, si se pudieron observar las señales provenientes de la formación de aductos con iones de sodio con una relación m/z que evidenciaban la formación exitosa de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol.

Figura 26. Espectro de masas (ESI-MS) para el híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol **21**.



En la figura 26, se tomó como ejemplo el espectro correspondiente al *full scan* del híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol **21** y en este caso se puede observar la señal con relación m/z de 516.1 y 1009.1 umas que corresponden a la formación del aducto entre una unidad molecular y un sodio $[M+Na]^+$ y el aducto formado por un dímero y la unión un ion sodio $[2M+Na]^+$. En la mayoría de casos en los espectros ESI-MS tomados para los compuestos **13-28** se formó el aducto $[[M+Na]-C_{13}H_{15}NO_4]^+$ que corresponde al aducto asociado a la pérdida de 252 umas proveniente de la fragmentación del enlace entre el átomo de nitrógeno de la tetrahydroquinolina con el carbono 11'-C.

Para los compuestos **13-28** también se realizó la fragmentación de las señales más intensas, en el ejemplo mostrado en la figura 27 se observa muestra el espectro resultante cuando se fragmento la señal del aducto de m/z 516.1 umas. Como se puede observar este aducto produjo la aparición del aducto $[[M+Na]-C_{13}H_{16}NO_4]^+$ correspondiente a la pérdida de 252 umas, y además el aducto $[[M+Na]-C_4H_7NO]^+$ que corresponde al aducto asociado a la pérdida de 85 umas relacionado con el grupo lábil 2-pirrolidona a partir del aducto $[M+H]^+$

(Figura 27). En la tabla 12 se resumen las masas de los correspondientes aductos moleculares obtenidos por ESI-MS para los respectivos híbridos moleculares **13-24**.

Figura 27. Espectro ESI-MS producto de la fragmentación del pico m/z 516.1 del espectro (*full scan*).

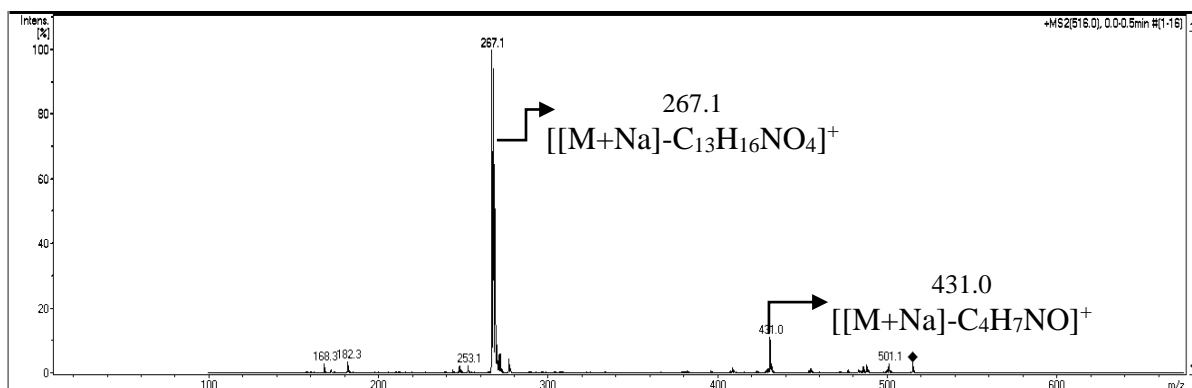


Tabla 12. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol **13-24**.

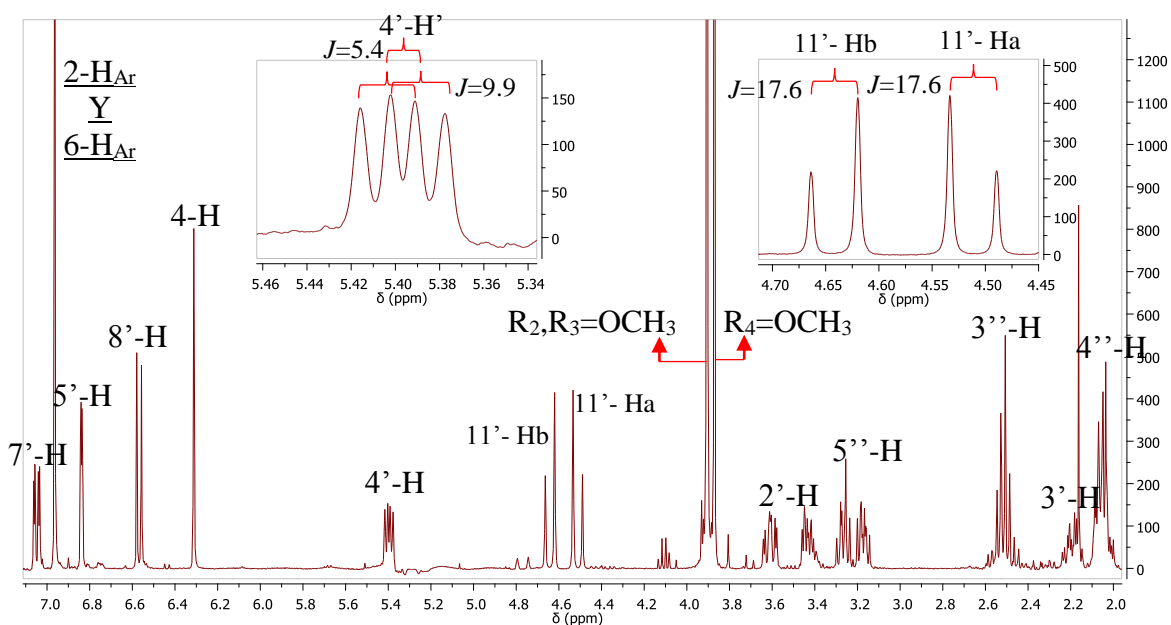
<i>Com p.</i>	$[M+Na]^+$	$[2M+Na]^+$	$[M-C_4H_9NO]^+$
13	396.1	769.1	289.1
14	426.1	863.1	N.D. ^a
15	486.0	N.D.	401.3
16	410.1	797.2	325.1
17	474.1	925.1	N.D.
18	500.2	977.3	N.D.
19	426.1	829.1	319.1
20	456.1	889.2	N.D.
21	516.1	1009.2	431.0 (+Na)
22	430.0	837.1	N.D.
23	460.1	897.1	351.0
24	520.1	1017.2	N.D.

^a N.D. No detectado.

El análisis por resonancia magnética nuclear mono y bidimensional (RMN) permitió asignar de forma adecuada la totalidad de las señales del espectro a cada uno de los protones presentes en la estructura molecular de los compuestos **13-28**, dichas asignaciones se realizaron comparando los espectros de RMN de las tetrahydroquinolinas precursoras, y las señales

reportadas en la literatura para los protones del anillo isoxazólico. En la figura 28 se puede observar el espectro de ^1H -RMN del híbrido molecular **24**. Donde se pueden observar las asignaciones de las señales para cada uno de los protones del compuesto. Dentro de dichas señales vale la pena mencionar la presencia de un doblete de dobletes a 5.37 ppm asociado al protón 4'-H del anillo tetrahydroquinolínico y las señales a 4.50 (d) y 4.58 (d) ppm correspondiente a los protones metilenos 11-H.

Figura 28. Espectro de ^1H -RMN del 5-((6'-cloro-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1(2'H)-il)metil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)isoxazol **24**.



En el ejemplo en la figura 28 se observa la zona de los protones metilénicos comprendida entre 2 y 4 ppm, e incluye los protones 4''-H, 3'-H y 3''-H. Además en la zona de los protones aromáticos se observa como un singlete a 6.31 ppm la señal correspondiente al protón 4-H, perteneciente al anillo isoxazólico evidencia clara de que la reacción de cicloadición se llevó a cabo. En las tablas 13 y 14 se encuentran resumidos todos los desplazamientos químicos para todos los protones de los compuestos **13-24**.

Tabla 13. Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los protones tetrahydroquinolínicos en los espectros de ^1H -RMN de los híbridos **13-24**.

Datos de ^1H -RMN (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])									
Comp	Protones tetrahydroquinolínicos								
	$3'\text{-H}$	$2'\text{-H}$	$11'\text{-Ha}$	$11'\text{-Hb}$	$4'\text{-H}$	$8'\text{-H}$	$5'\text{-H}$	$6'\text{-H}$	$7'\text{-H}$
13	2.05-2.23 m	3.39-3.60 m	4.56 d $J=17.5$	4.62 d $J=17.5$	5.41 dd $J=9.2, 5.4$	6.66 d $J=8.6$	6.70 dd $J=7.4, 1.0$	6.89 td $J=7.4, 1.1$	7.10 tdd $^3J=7.8, 1.6, 0.7$
14	2.02-2.21 m	3.37-3.59 m	4.53 dd $J=17.3, 7.07$		5.40 dd $J=9.4, 5.6$	6.64 d $J=8.5$	6.68 t d $J=7.4, 0.9$	6.88 dd $^3J=7.7, 1.4$	7.09 td $J=7.4, 1.2$
15	2.89-2.25 m	3.36-3.70 m	4.51 d $J=16.7$	4.64 d $J=16.7$	5.34-5.47 m	6.64 d $J=10.1$	6.56 d $J=7.4$	7.30 s	6.82 s
16	2.15-2.24 m	3.36-3.56 m	4.54 d $J=17.4$	4.59 d $J=17.4$	5.38 dd $J=9.0, 5.4$	6.58 d $J=8.4$	6.71 d $J=2.0$	6-CH ₃	6.91 dd $J=8.4, 2.1$
17	1.81-2.12 m	3.22-3.39 m	4.31 d $J=16.46$	4.38 d $J=16.46$	5.36 dd $J=9.2, 7.2$	6.85-6.89 m	6.71 d $J=1.8$	6-CH ₃	7.10 d $J=1.9$
18	2.06-2.23 m	3.37-3.58 m	4.51 d $J=17.6$	4.62 d $J=17.6$	5.40 dd $J=9.2, 5.6$	6.56 d $J=8.4$	6.7 d $J=2.0$	6-CH ₃	6.91 dd $J=8.4, 2.0$
19	2.06-2.19 m	3.32-3.51 m	4.49 d $J=17.4$	4.57 d $J=17.4$	5.39 dd $J=9.3, 5.6$	6.61 d $J=9.0$	6.49 dd $J=2.9, 0.7$	6-OCH ₃	6.69 dd $J=8.9, 2.9$
20	2.04-2.20 m	3.32-3.51 m	4.48 d $J=17.6$	4.56 d $J=17.6$	5.36 dd $J=8.9, 6.5$	6.61 d $J=8.9$	6.49 d $J=0.9$	6-OCH ₃	6.70 d $J=8.9, 2.7$
21	2.08-2.21 m	3.35-3.56 m	4.48 d $J=17.4$	4.62 d $J=17.4$	5.43 dd $J=9.6, 5.7$	6.61 d $J=9.0$	6.50 dd $J=2.9, 0.8$	6-OCH ₃	6.71 dd $J=9.0, 2.9$
22	2.03-2.21 m	3.60 s	4.52 d $J=17.5$	4.60 d $J=17.5$	5.37 dd $J=9.6, 5.9$	6.57 d $J=8.9$	6.83 dd $J=2.5, 1.0$	6-Cl	7.04 dd $J=8.9, 2.5$
23	2.06-2.19 m	3.39-3.60 m	4.50 d $J=17.6$	4.58 d $J=17.6$	5.37 dd $J=9.6, 5.4$	6.57 d $J=8.8$	6.83 dd $J=2.6, 1.0$	6-Cl	7.03 dd $J=8.8, 2.6, 0.8$
24	2.05-2.23 m	3.40-3.64 m	4.51 d $J=17.6$	4.64 d $J=17.6$	5.40 dd $J=9.9, 5.4$	6.57 d $J=8.8$	6.84 dd $J=2.6, 0.9$	6-Cl	7.05 dd $J=8.8, 2.6$

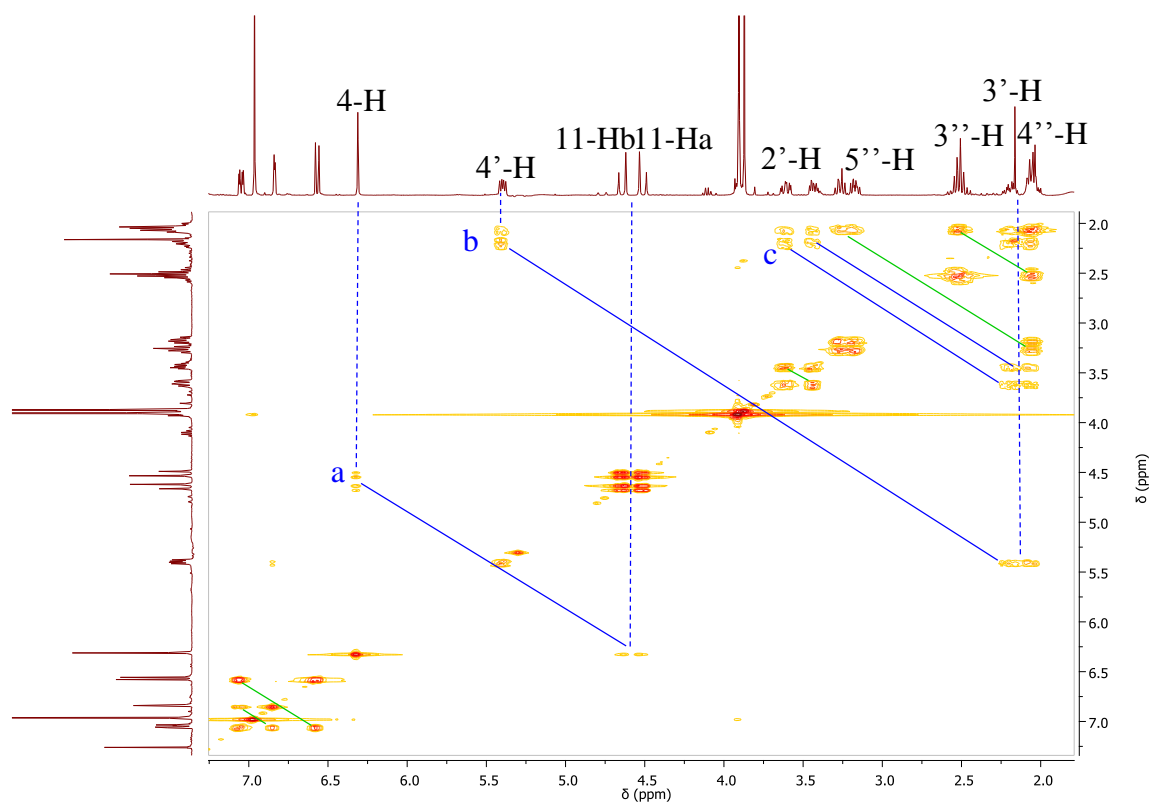
Con ayuda del estudio bidimensional ^1H , ^1H -COSY se corroboraron las asignaciones de las señales a cada uno de los protones presentes en los híbridos **13-24**. En el espectro COSY del compuesto **24** (Figura 28) se indican algunas correlaciones importantes. Una de ellas es la correlación entre los protones metilénicos ($11'\text{-H}$) y el protón aromático 4-H , perteneciente al anillo isoxazólico (correlación **a**) la cual es la más clara evidencia de que el híbrido molecular fue obtenido. Además, vale la pena destacar las diferentes correlaciones que existen entre los protones $4'\text{-H}$ y $3'\text{-H}$ (correlación **b**) y la correlación existente entre los protones $2'\text{-H}$ y $3'\text{-H}$ (correlación **c**) del anillo tetrahydroquinolínico. Lo cual es evidencia

de que este anillo heterocíclico no sufre ninguna alteración bajo las condiciones de reacción utilizadas.

Tabla 14. Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los protones isoxazólicos en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los híbridos **13-24**.

<i>Datos de $^1\text{H-RMN}$ (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])</i>										
<i>Comp.</i>	<i>Otros protones</i>				<i>Protones isoxazólicos</i>					
	<i>R₁</i>	<i>R₂</i>	<i>R₃</i>	<i>R₄</i>	<i>4-H</i>	<i>2-H_{Ar}</i>	<i>3-H_{Ar}</i>	<i>4-H_{Ar}</i>	<i>5-H_{Ar}</i>	<i>6-H_{Ar}</i>
13	----	----	----	----	6.37 s	7.72-7.76 m	7.40-7.43 m			7.72-7.76 m
14	----	----	3.81 s	----	6.32 s	7.67 td J=8.9, 2.1	6.92 dd J=8.9	4- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	6.92 dd J=8.9	7.67 td J=8.9, 2.1
15	----	3.91 s	3.87 s	3.91 s	6.32 s	6.92-7.06 m	3- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	4- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	5- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	6.92-7.06 m
16	2.19 s	----	----	----	6.36 s	7.72-7.76 m	7.40-7.43 m			7.72-7.76 m
17	2.21 s	----	3.84 s	----	6.59 s	7.72 dd J=6.1, 2.1	6.94 dd J=6.1, 1.9	4- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	6.94 dd J=6.1, 1.9	7.72 dd J=6.1, 2.1
18	2.19- 2.24 m	3.9 s	3.86 s	3.9 s	6.32 s	6.96 s	3- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	4- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	5- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	6.96 s
19	3.68 s	----	----	----	6.35 s	7.72-7.74 m	7.39-7.45 m			7.72-7.74 m
20	3.69 s	----	3.82 s	----	6.29 s	7.67 dd J=6.8, 2.1	6.92 dd J=6.8, 2.1	4- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	6.92 dd J=6.8, 2.1	7.67 dd J=6.8, 2.1
21	3.7 s	3.9 s	3.87 s	3.9 s	6.31 s	6.97 s	3- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	4- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	5- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	6.97 s
22	----	----	----	----	6.37 s	7.72-7.77 m	7.41-7.44 m			7.72-7.77 m
23	----	----	3.82 s	----	6.31 s	7.67 dd J=6.1, 2.2	6.93 dd J=6.1, 2.2	4- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	6.93 dd J=6.1, 2.2	7.67 dd J=6.1, 2.2
24	----	3.9 s	3.87 s	3.9 s	6.31 s	6.96 s	3- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	4- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	5- <i>C_{Ar}</i> - <i>OCH₃</i>	6.96 s

Figura 29. Espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY del 5-((6'-cloro-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)-3-(3,4,5-trimatoxifenil) isoxazol **24**.



El estudio de ^{13}C -RMN, permitió ver claramente la desaparición de las señales de los carbonos alquínicos presentes entre 70-80 ppm, también se pudo ver la aparición de los carbonos aromáticos del anillo del isoxazol formado en esta reacción. En la figura 30 se toma como ejemplo el espectro de ^{13}C del compuesto **24**, y en él se puede ver la asignación a cada una de las señales de los carbonos de la molécula. Esta asignación se realizó teniendo en cuenta los corrimientos de los carbonos de los precursores y las señales descritas en la literatura.

En el espectro se pueden ver las señales de los carbonos 4, 3 y 5 ubicados en 100.39, 160.5 y 169.55 ppm respectivamente, los cuales corresponden a los carbonos del anillo isoxazólico, señales muy importantes en la identificación de la molécula, también se puede ver que en 72.46 y 78.62, donde aparecen los carbonos del alquino, no existe ninguna señal, evidencia también de que la reacción se llevó a cabo. Los carbonos aromáticos de la oxima y los sustituyentes de la misma, fueron fácilmente identificables, por comparación con los

espectros de los precursores tetrahydroquinolínicos y por las señales encontradas en la literatura. En las tablas 15 y 16 se encuentran todas las señales para los carbonos encontrados en los espectros de ^{13}C RMN de los compuestos **13-24**.

Figura 30. Espectro ^{13}C -RMN del 5-((6'-cloro-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)-3-(3,4,5-trimeoxifenil)isoxazol **24**.

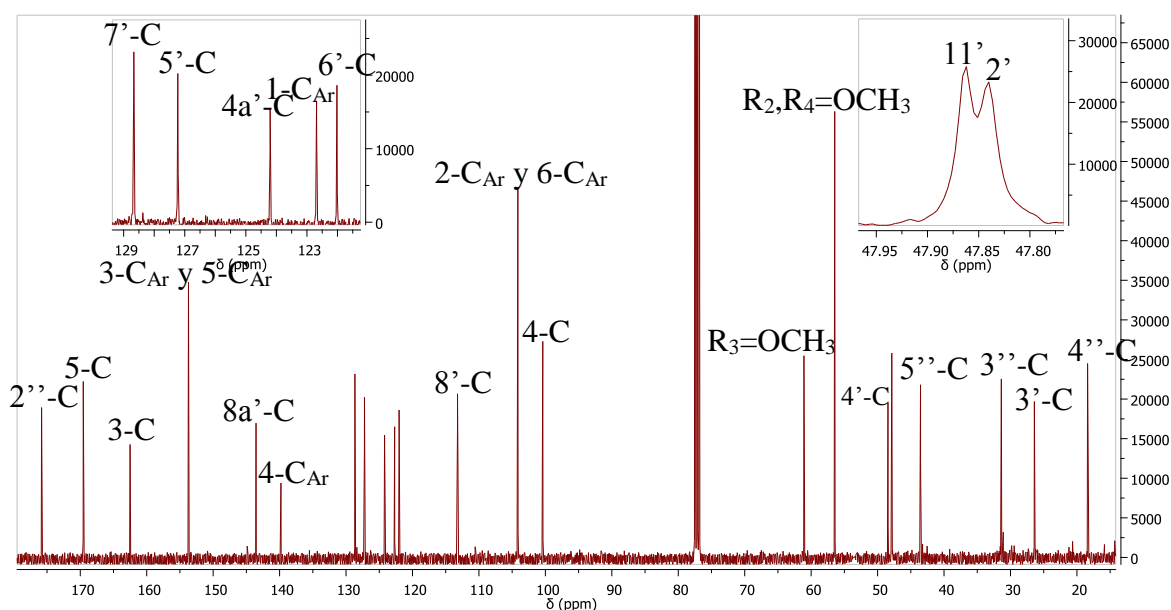


Tabla 15. Desplazamiento químico de los carbonos tetrahydroquinolínicos en los espectros de ^{13}C -RMN de los híbridos moleculares **13-24**.

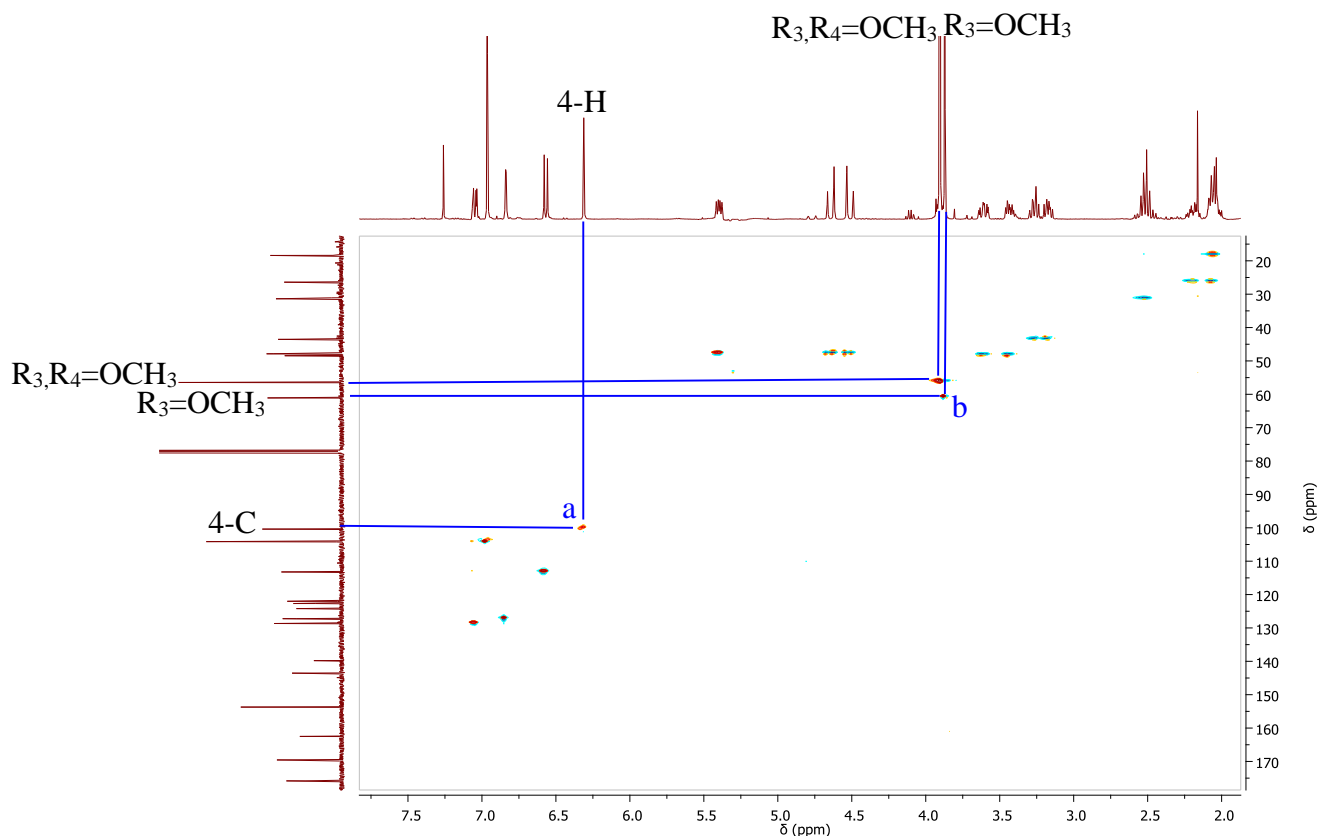
Desplazamiento químico de los carbonos (δ [ppm])										
Comp	Carbonos tetrahydroquinolínicos									
	3'	11'	4'	2'	8'	6'	4a'	5'	7'	8a'
13	26.7	41.1	47.9	48.2	111.9	117.1	120.1	127.9	128.8	144.9
14	26.6	47.6	47.9	48.1	111.9	117.6	120.0	127.8	128.6	144.9
15	26.3	47.8	48.4	49.9	113.1	121.9	124.1	127.1	128.6	143.4
16	26.9	47.8	47.8	48.2	112.2	120.1	127.0	128.5	129.3	142.8
17	26.3	46.9	47.7	48.6	126.8	133.4	127.7	130.6	129.0	142.9
18	26.9	48.0	47.9	48.3	112.1	133.6	124.5	128.3	129.3	142.8
19	26.8	48.1	48.7	48.3	113.4	152.0	128.8	113.6	114.1	139.4
20	26.8	47.0	47.9	48.1	111.7	152.0	128.9	113.5	114.1	138.3
21	26.8	48.3	48.1	48.5	113.6	152.1	124.3	113.4	114.1	139.6
22	26.4	47.6	47.7	48.2	113.2	122.5	121.9	127.2	128.6	143.5
23	26.4	47.7	47.8	48.2	113.2	122.5	121.8	127.3	128.6	143.6
24	26.4	47.8	47.8	48.4	113.2	122.0	124.2	127.2	128.6	143.5

Tabla 16. Desplazamiento químico de los carbonos isoxazólicos en los espectros de ^{13}C -RMN de los híbridos moleculares **13-24**

Desplazamiento químico de los carbonos (δ [ppm])														
Comp	Otros carbonos				Carbonos isoxazólicos									
	R_1	R_2	R_3	R_4	4	2'	2- C_{Ar}	6- C_{Ar}	1- C_{Ar}	3- C_{Ar}	5- C_{Ar}	4- C_{Ar}	3	5
13	----	----	----	-- --	100.3	175.7	126.8	128.8	128.9	130.1	162.5	170.0		
14	----	----	55.3	----	100.1	175.7	114.1	121.2	128.2	161.0	162.0	169.6		
15	----	56.4	61.0	56.4	100.4	174.9	104.0	122.5	153.6	139.6	162.4	169.4		
16	20.4	----	----	----	100.4	175.6	126.9	128.9	128.9	130.1	162.5	170.1		
17	20.6	----	55.3	----	100.7	175.8	114.3	121.4	128.2	161.9	162.2	171.1		
18	20.4	56.4	61.0	56.4	100.2	175.7	104.0	120.1	153.6	139.6	162.4	170.3		
19	55.7	----	----	----	100.4	175.6	126.8	121.7	128.9	130.1	162.4	170.1		
20	55.7	----	55.4	----	100.2	175.7	114.3	121.2	128.2	130.4	161.6	169.8		
21	55.8	56.4	61.0	56.4	100.3	175.7	104.1	121.8	153.6	139.4	162.4	170.3		
22	----	----	----	----	100.4	175.7	126.8	128.6	129.0	130.2	162.5	169.4		
23	----	----	55.4	----	100.2	175.9	114.3	121.1	128.3	161.1	162.1	164.1		
24	----	56.4	61.0	56.4	100.3	175.8	104.1	122.6	153.7	139.8	160.5	169.5		

A los compuestos **13-24**, también se les realizó estudios bidimensionales HSQC, y HMBC. Los espectros HSQC, permitieron corroborar la asignación de cada uno de los portones, estos espectros además permitieron ver que algunas señales de protones se dividían en dos multipletes. En la figura 31 se tomó como ejemplo el espectro HSQC del compuesto **24**, en él se puede apreciar claramente cada una de las interacciones de cada carbono con su(s) protón(es), en él se puede ver claramente la señal de la interacción del carbono y protón 4 (figura 31 a), que rectifica la síntesis exitosa del anillo isoxazólico, también el espectro HSQC ayudó a determinar la correcta asignación de los singuletes, provenientes de los protones del grupo metoxi de los R_1 , R_2 y R_3 del compuesto (b, figura 31).

Figura 31. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 5-((6'-cloro-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil) isoxazol **24**.



En la síntesis de estos isoxazoles se evidenció un caso particular cuando se trabajó con la oxima proveniente del 3,4-dimetoxibenzaldehído, estos compuestos exhibieron características que los convirtieron en un grupo de compuestos particulares. En la tabla 17 se encuentra el rendimiento y el estado físico de estos 4 compuestos sintetizados.

Tabla 17. Parámetros fisicoquímicos de los nuevos híbridos tetrahydroquinolínicos/isoxazol **25-28** vía reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

<i>Comp.</i>	<i>Rend %.^a</i>	<i>p.m. (g/mol)</i>	<i>Estado físico</i>	<i>pf. °C</i>
25	68	467.95	<i>Aceite naranja</i>	----
26	58	481.98	<i>Solido beige</i>	123-125
27	86	497.98	<i>Solido café</i>	128-129
28	88	502.39	<i>Solido naranja</i>	157-158

^a Rendimiento después de separado por CC.

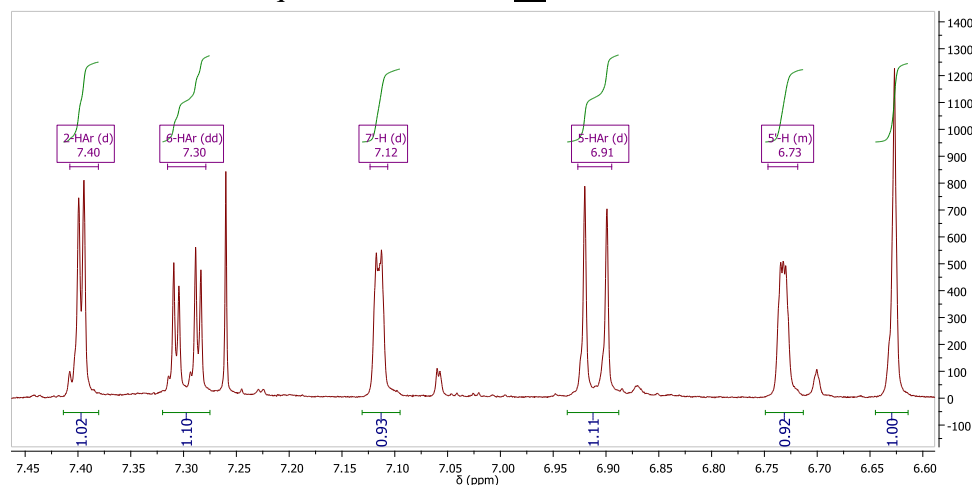
Estos compuestos fueron caracterizados por espectroscopia IR, RMN mono y bidimensional, y por estudios de ESI-MS, y a través de esta caracterización se pudo determinar que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar había resultado exitosa para todos los casos, formando el nuevo isoxazol esperado, pero además de la cicloadición, en el medio de reacción se llevó a cabo una reacción de cloración que no se esperaba y que no se vio en las demás síntesis en donde se trabajó con las demás oximas seleccionadas. Los espectros IR de estos compuestos se encuentran resumidos en la tabla 18, y éstos no presentan gran diferencia con los espectros IR tomados de los demás híbridos moleculares sintetizados.

Tabla 18. Características espectrales de IR para los híbridos moleculares tetrahydroquinolina /isoxazol **24-28**.

Comp.	Bandas de absorción en el espectro IR (cm ⁻¹)		
	Vib.T. C _{Ar} -H	Vib.T. C=O	Vib.T. C-O
25	2940-3020	1661	1192
26	2837-2966	1656	1143
27	2839-2993	1670	1136
28	2835-2997	1662	1172

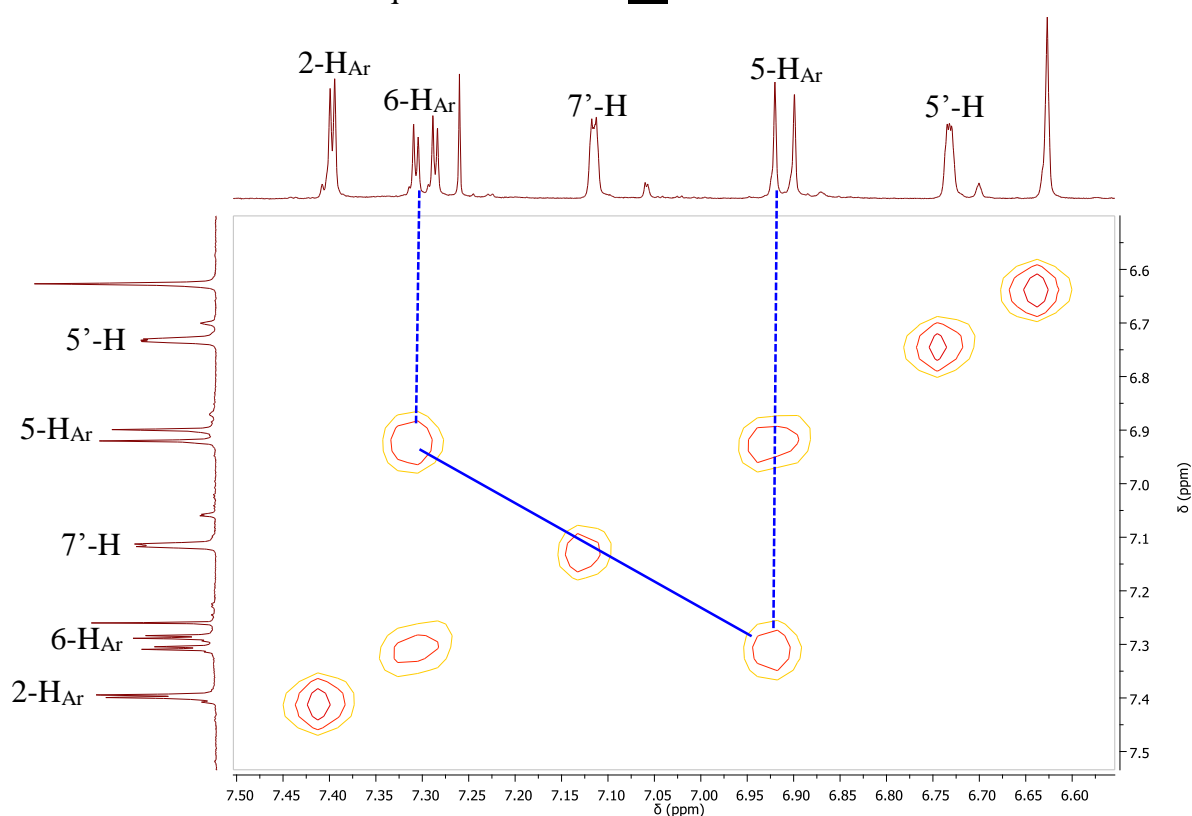
En el análisis de los espectros de ¹H-RMN se pudo evidenciar la pérdida de uno de los protones aromáticos en estos 4 compuestos **25-28**. En el ejemplo mostrado, en la figura 31 se puede ver la zona de los protones aromáticos del compuesto **26** y allí se señala la falta de uno de ellos, esto se puede ver en el valor de las integrales de cada uno, que al final suman 6, en contraste con lo esperado para esta molécula que serían 7.

Figura 32. Expansión de la zona de los protones aromáticos del espectro de ¹H-RMN del híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol **26**



Por otro lado el espectro bidimensional $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY permitió corroborar las interacciones existentes entre estos protones (Figura 33). Por un lado se pueden ver las interacciones existentes entre los protones 5- H_{Ar} y 6- H_{Ar} , también se puede ver que los protones de 5'- H y los protones 7'- H no presentan ninguna interacción, esto indica que estos protones se encuentran a más de tres (3) enlaces de distancia. Los espectros heteronucleares HMBC y HSQC dejaron ver a que parte de la molécula pertenecía cada grupo de protones encontrados en el espectro de ^1H .

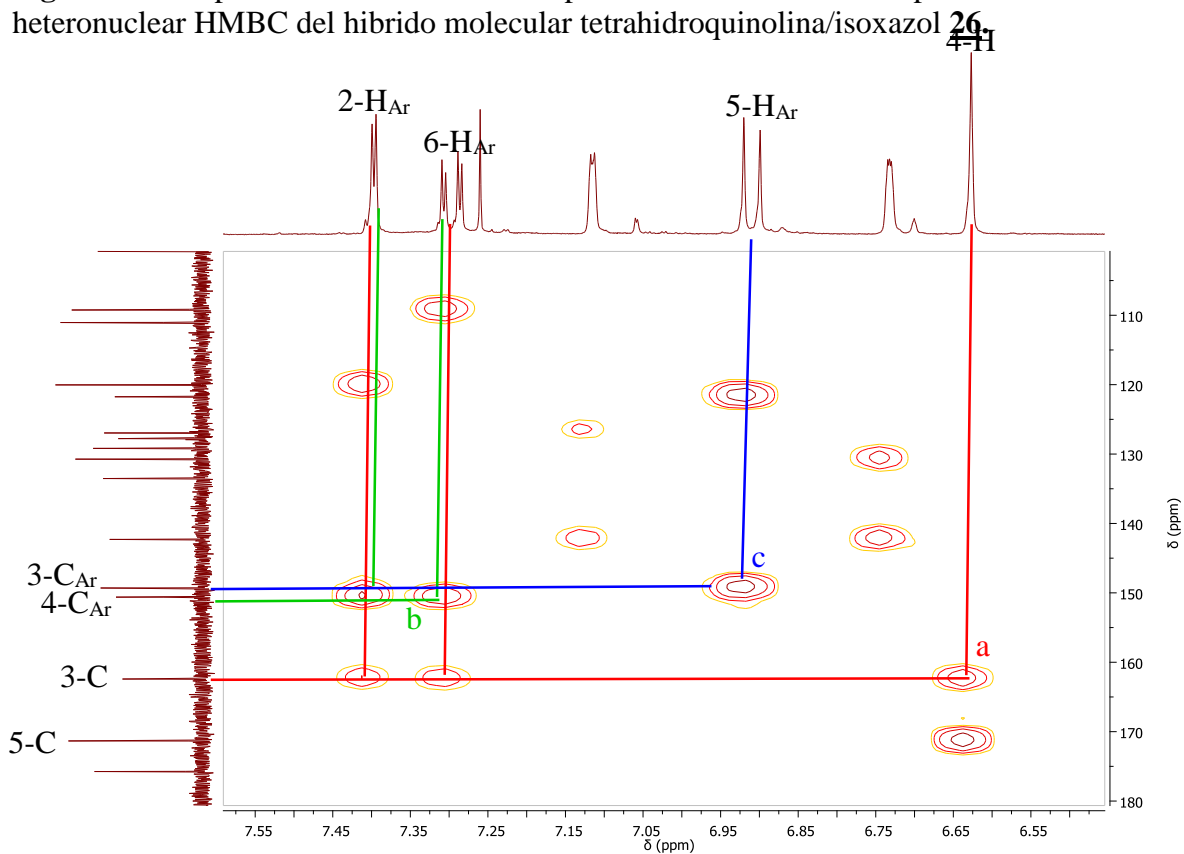
Figura 33. Ampliación de la zona de los protones aromáticos del espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del híbrido molecular tetrahidroquinolina/isoxazol **26**.



En el ejemplo de la figura 34 se muestra una expansión de la zona de los protones aromáticos del espectro HMBC del compuesto **26** en el cual se pueden ver las interacciones del carbono 3 del anillo del isoxazol con los protones ubicados en 7.40 ppm (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.30 ppm (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H) y con el singlete en 6.63 ppm (figura 34, **a**) correspondiente del protón aromático del isoxazol. Allí también se puede observar que el carbono mostrado en 149.30 ppm (3- C_{Ar}) acopla con el protón ubicado en 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) (figura 34, **b**) y el carbono en 150.62 ppm (4- C_{Ar}) acoplan con los protones de 7.40 y 7.30 ppm (figura 33,

c). Estos acoplamientos nos permiten concluir que debido a la distancia a la que se encuentran ubicados dentro de la molécula estos protones y carbonos, los protones ubicados en 7.40, 7.30 y 6.91 ppm pertenecen al anillo aromático de la oxima provenientes del 3,4-dimetoxibenzaldehído.

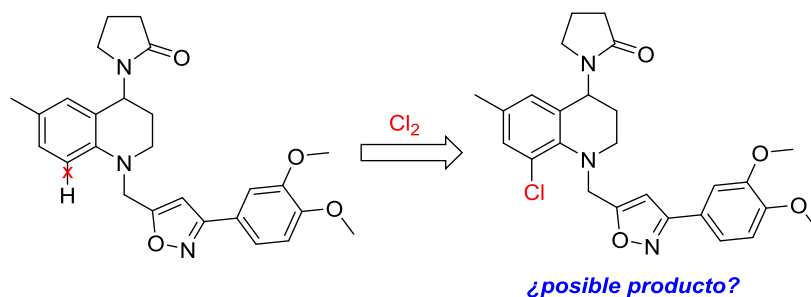
Figura 34. Ampliación de la zona de los protones aromáticos del espectro de correlación heteronuclear HMBC del híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol ~~41~~²⁶



Esta conclusión nos lleva inmediatamente a decir que los protones pertenecientes al anillo aromático del fragmento tetrahydroquinolínico del híbrido final son aquellos ubicados en 7.12 ppm (d, $J = 2.0$ Hz, 1H) y 6.73 ppm (t, $J = 1.1$ Hz, 1H).

Por tanto, se evidencia claramente la pérdida o sustitución de un protón aromático en el anillo de la tetrahydroquinolina y con base a los valores de las constantes de acoplamiento de estos protones, se puede asegurar que no son protones vecinales y teniendo en cuenta que la posición C-6 de anillo ya está ocupada con el grupo metilo según el ejemplo mostrado, se deduce que la posición en la cual existe esta pérdida o sustitución del protón es la posición 8'-C del anillo tetrahydroquinolínico (Figura 35).

Figura 35. Perdida del protón aromático en la posición 8²-C del compuesto **26**.



Los espectro de ESI-MS tomados para todos los híbridos finales, arrojaron en estos compuestos **25-28** unos resultados que coinciden con la masa molecular de la formula condensada de los compuestos esperados, menos un protón y sumando un cloro a la masa molecular. En el ejemplo de la figura 36 se puede ver claramente como el pico más intenso corresponde al aducto formado con una relación m/z de 504.1 umas corresponde al ion molecular más un átomo de Cl y un átomo de Na. También se encuentra el aducto de m/z 985.1 umas, que incluye el dimero de ion molecular más dos átomos de cloro y un átomo de sodio. Por último, también se puede observar el ion molecular de esta molécula más un atomo de Cloro ($m/z = 482.5$ umas), la tabla 19 resume los picos encontrados en los estudios ESI-MS para los compuestos **25-28**.

Figura 36 Espectro de masas (ESI-MS) para el híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol **26**.

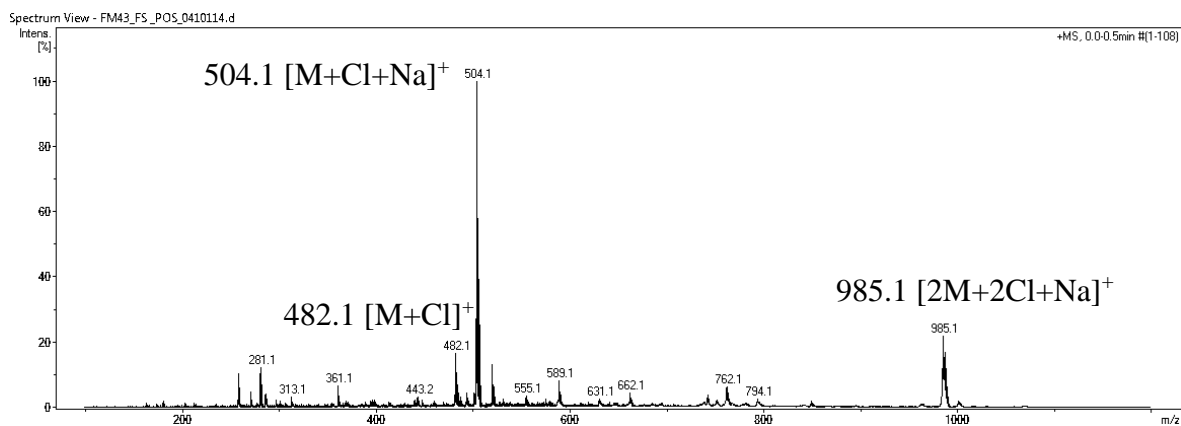
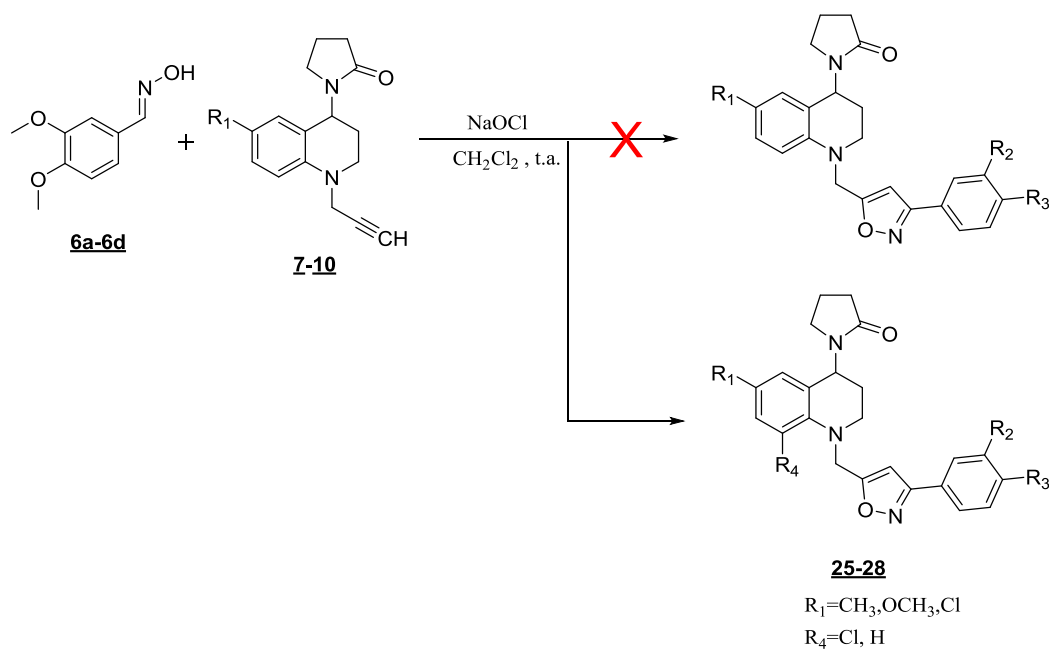


Tabla 19. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol **25-28**.

<i>Comp.</i>	$[M+Na]^+$	$[2M+Na]^+$
25	456.1	597.1
26	504.1	985.1
27	520.1	1017.2
28	524.0	1027.0

Debido a las evidencias experimentales encontradas tanto en los espectros de RMN en donde se evidencia la pérdida o sustitución de un protón aromático en la posición C-8 del anillo tetrahydroquinolínico y los espectros ESI-MS, donde la masa del compuesto esperado no se encuentra, pero si, la de esta molécula menos un protón y más un cloro, podemos afirmar, que en los híbridos moleculares obtenidos, a partir de la reacción de cicloadición entre las *N*-propargil tetrahydroquinolinas **7-10** y la aldoxima proveniente del 3,4-dimetoxibenzaldehido, no se obtiene el híbrido molecular esperado, pero si se obtienen, los híbridos clorados en el anillo aromático de la tetrahydroquinolina (Esquema 35).

Esquema 35. Ruta sintética propuesta para los compuestos **25-28**.



En las tablas 20, se encuentran las señales de los protones encontrados en los espectros de ^1H -RMN para los compuestos **25-28** clasificados en protones tetrahydroquinolínicos y protones isoxazólicos. Mientras que en la tabla 21 se encuentran resumidas todas las señales de los carbonos de los compuestos **25-28**, encontrados en los espectros de ^{13}C -RMN.

Aun no se tiene certeza del porqué esta reacción de cloración no se presenta en los demás híbridos finales sintetizados. Pero una posible explicación lógica está inevitablemente relacionada con el hecho de que durante la formación *in situ* del óxido de nitrilo intermediario exista la presencia de Cl_2 gaseoso (producido a partir del ion hipoclorito), el cual a través de una reacción de sustitución electrofílica aromática se inserta en el anillo tetrahydroquinolínico. En el esquema 36, se muestra una posible ruta sintética para explicar en forma gráfica este caso en particular.[74]

Esquema 36. Reacción de cloración observada en la síntesis de los compuestos **25-28**.

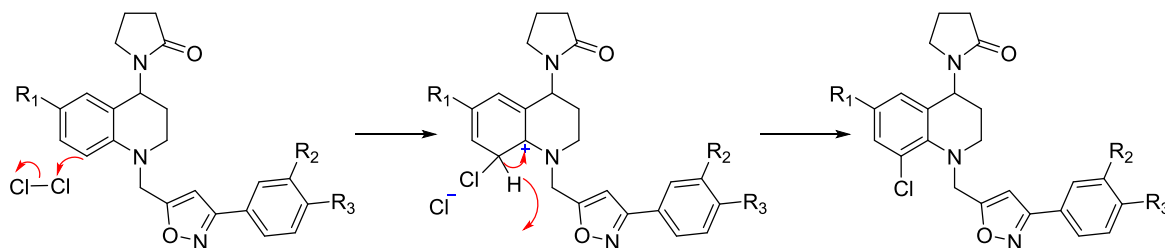


Tabla 20. Desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de los protones en los espectros de ^1H -RMN de los híbridos 25-28.

<i>Datos de ^1H-RMN (δ [ppm], multiplicidad J [Hz]).</i>					
<i>Comp.</i>	<u>25</u>	<u>26</u>	<u>27</u>	<u>28</u>	
Otros portones	<i>R</i>₁		2.23, s	3.72, s	
	<i>R</i>₂	3.91, s	3.94, s	3.91, s	3.94, s
	<i>R</i>₃	3.89, s	3.91, s	3.93, s	3.92, s
Protones isoxazólicos	<i>4-H</i>	6.31, s	6.63, s	6.62, s	6.61, s
	<i>2-H</i>_{Ar}	7.34, d, <i>J</i> =2.0	7.40, d, <i>J</i> =2.0	7.40, d, <i>J</i> =2.0	7.40, d, <i>J</i> =2.0
	<i>5-H</i>_{Ar}	7.22, dd, <i>J</i> =8.3, 2.0	6.91, d, <i>J</i> =8.3	6.95, d, <i>J</i> =8.5	6.92, d, <i>J</i> =8.4
	<i>6-H</i>_{Ar}	6.87, d, <i>J</i> =8.3	7.30, dd, <i>J</i> =8.3, 2.0	7.29, dd, <i>J</i> =8.5, 2.0	7.29, dd, <i>J</i> =8.3, 2.0
Protones tetrahydroquinólicos	<i>3'-H</i>	1.98-2.09, m	1.84-1.97, m	1.83-1.95, m	1.85-1.96, m
	<i>2'-H</i>	3.36-3.60, m	3.21-3.31, m	3.19-3.40, m	1.85-1.96, m
	<i>11'-H</i>_a	4.49, d, <i>J</i> =17.6	4.33, d, <i>J</i> =16.3	4.28, d, <i>J</i> =16.3	4.36, d, <i>J</i> =16.4
	<i>11-H</i>_b	4.59, d, <i>J</i> =17.6	4.38, d, <i>J</i> =16.3	4.34, d, <i>J</i> =16.3	4.43, d, <i>J</i> =16.4
	<i>4'-H</i>	5.36, dd, <i>J</i> =9.7, 5.3	5.38, t, <i>J</i> =7.9	5.39, t, <i>J</i> =8.2	5.39, t, <i>J</i> =8.3
	<i>8'-H</i>	6.56, d, ³ <i>J</i> =8.9			
	<i>5'-H</i>	6.82, dd, <i>J</i> =2.5, 1.0	6.73, t, <i>J</i> =1.0	6.50, d, <i>J</i> =0.9	7.30, d, <i>J</i> =0.7
	<i>7'-H</i>	7.02, dd, <i>J</i> =8.8, 2.6	7.11, d, <i>J</i> =2.1	6.90, dd, <i>J</i> =2.7, 0.7	6.92, d, <i>J</i> =0.8

Tabla 21. Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de ^{13}C -RMN de los híbridos 25-28

Desplazamiento químico de los carbonos (δ [ppm])					
Comp.	25	26	27	28	
Carbonos tetrahidroquinolínicos	3'-C	26.3	21.4	21.5	21.4
	11'-C	48.2	49.8	49.8	49.4
	4'-C	47.7	47.7	47.9	47.8
	2'-C	47.6	46.9	46.9	47.2
	8'-C	113.2	127.7	128.9	128.2
	6'-C	122.5	129.1	155.4	128.6
	10'-C	121.8	133.5	130.4	130.4
	5'-C	127.1	126.9	111.7	126.2
	7'-C	128.5	130.7	115.9	129.9
	9'-C	143.5	142.3	138.3	143.6
Otros carbonos	R ₁	-6'-H	20.6	55.7	6'-C-Cl
	R ₂		55.9	56.0	56.0
	R ₃		56.0	56.1	56.1
Carbonos isoxazólicos	4-C	100.8	100.7	100.7	100.9
	2'-C	175.7	175.7	175.7	175.8
	2-C _{Ar}	109.1	109.2	109.2	109.2
	6-C _{Ar}	120.1	120.0	120.0	120.1
	1-C _{Ar}	121.3	121.7	121.7	121.6
	3-C _{Ar}	149.2	149.3	149.3	149.3
	5-C _{Ar}	110.9	111.0	111.0	111.1
	4-C _{Ar}	150.6	150.6	150.6	150.7
	3-C	162.3	162.4	162.4	162.5
	5-C	170.7	171.3	171.3	170.7

6. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis de las respectivas *N*-propargil tetrahydroquinolinas **1-6** empleando la reacción de imino Diels-Alder catiónica de tres componentes, mediante una metodología “*one pot*” entre las *N*-propargil anilinas previamente sintetizadas, la *N*-vinil-2-pirrolidina y formaldehído. La reacción se llevó a cabo utilizando InCl_3 como catalizador a temperatura ambiente y atmosfera abierta.

Se estableció que las arilaldoximas sintetizadas no necesitan purificación después de ser sintetizadas ya que son compuestos sólidos y estables, con un porcentaje muy alto de conversión a la respectivo producto y esto fue indicado por medio de cromatografía en capa fina (CCF).

Se obtuvieron de forma fácil, económica y regioselectiva una nueva quimioteca de híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol, compuestos con promisoría actividad antitumoral, por medio de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, utilizando el fragmento propargílico de las tetrahydroquinolinas como dipolarófilo y el óxido de nitrilo formado *in situ*, a partir de aril aldoximas previamente sintetizadas, como 1,3-dipolo.

Aunque no todos los porcentajes de rendimiento de la reacción 1,3-dipolar realizada para la obtención de los isoxazoles fueron excelentes (42-80 %), se debe resaltar que la fácil manipulación y el fácil acceso a los reactivos utilizados, lo cual demuestra que esta ruta sintética es promisoría para el futuro acceso a híbridos moleculares que contengan un anillo isoxazólico.

Con el objetivo de llevar a cabo la síntesis de los híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol en donde no se evidencie la cloración en el anillo aromático de la tetrahydroquinolina, se recomienda buscar otras metodologías sintéticas para llevar a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar en donde se asegure la formación del producto no clorado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Epperson, M. T.; Hadden, C. E.; Waddell, T. G. "Mechanistic basis for rate enhancements in the methanolysis of aliphatic esters of quinine". *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8113–8114
- 2) Melendez, G. C.; Kouznetsov, V. "Alcaloides quinolínicos: importancia biológica y esfuerzos sintéticos". *Universitas Scientiarum.* **2005**, 10, 5–18.
- 3) Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. "Advances in the chemistry of tetrahydroquinolines". *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7157–7259.
- 4) Kouznetsov, V. V. "Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids". *Tetrahedron.* **2009**, 65, 2721–2750.
- 5) Sarveswari, S.; Vijayakumar, V. "Synthesis and characterization of new 3-(4,5-dihydro-5-aryl)isoxazol-3-yl)-4-hydroxyquinolin-2(*IH*)-ones and 3-(4-styryl)isoxazolo[4,5-c]quinolin-4(*5H*)-one derivatives". *Arab. J. Chem.* **2011**, 2, 5–9.
- 6) Foroumadi, A.; Emami, S.; Mansouri, S.; Javidnia, A.; Saeid-Adeli, N.; Shirazi, F. H.; Shafiee, A. "Synthesis and antibacterial activity of levofloxacin derivatives with certain bulky residues on piperazine ring". *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 985–992.
- 7) Wang, X. F.; Wang, S. B.; Ohkoshi, E.; Wang, L. T.; Hamel, E.; Qian, K.; Morris, S. L. N.; Lee, K. H.; Xie, L. "N-aryl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolines: a novel class of antitumor agents targeting the colchicine site on tubulin". *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 67, 196–207.
- 8) Sikorski, J. A. "Oral Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Inhibitors: A Potential New Approach for Treating Coronary Artery Disease." *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1–22.

- 9) (a). Witherup, K. M.; Ransom, R. W.; Graham, A. C.; Bernard, A. M.; Salvatore, M. J.; Lumma, W. C.; Anderson, P. S.; Pitzenberger, S. M.; Varga, S. "L. Martinelline and Martinellic Acid, Novel G-Protein Linked Receptor Antagonists from the Tropical Plant *Martinella iquitosensis* (Bignoniaceae)." *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6682-6685. (b) Hadden, M.; Stevenson, P. J. "Regioselective Synthesis of Pyrroloquinolines - Approaches to Martinelline". *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1215-1218.
- 10) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Lee, J. A.; Lorkin, T. J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. "Asymmetric synthesis of (-)-martinellic acid". *Org. Lett.* **2013**, 15, 2050-2053.
- 11) Bompart, D.; Núñez D. J.; Rodríguez, D.; Kouznetsov, V. V.; Meléndez G. C. M.; Sojo, F.; Arvelo, F.; Visbal, G.; Alvarez, A.; Serrano, M. X.; García, M. Y. "Anti-leishmanial evaluation of C2-aryl quinolines: mechanistic insight on bioenergetics and sterol biosynthetic pathway of *Leishmania braziliensis*". *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 4426-4431.
- 12) Romero Bohórquez, A. R.; Rivero, P. E.; Leal, S. M.; Kouznetsov, V. V. "In Vitro Activity Against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* Parasites of 2,4-Diaryl ,2,3,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives". *Lett. Drug Des. Discov.* **2012**, 9, 802-808.
- 13) Kathiravan, M. K.; Salake, A. B.; Chothe, A. S.; Dudhe, P. B.; Watode, R. P.; Mukta M. S. "The biology and chemistry of antifungal agents: A review" *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2012**, 20, 5678-5698.
- 14) Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. "Advances in the chemistry of tetrahydroquinolines". *Chemical Reviews.* **2010**, 111, 7157-7259.
- 15) Romero Bohórquez A. R.; Kouznetsov V.V. "An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-methyltetrahydroquinolines from N-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels-Alder Reactions." *Synlett*, **2010**, 6, 970-972.
- 16) Ramnauth, J.; Speed, J.; Maddaford, S. P.; Dove, P.; Annedi, S. C.; Renton, P.; Rakhit, S.; Andrews, J.; Silverman, S.; Mladenova, G.; Zinghini, S.; Nair, S.; Catalano, C.; Lee, D.

K. H.; Felice, M.; Porreca, F. "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 3,4-Dihydroquinolin- Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS) Inhibitors". *J. Med. Chem.* **2011**, 2, 5562–5575.

17) Ramnauth, J.; Renton, P.; Dove, P.; Annedi, S. C.; Speed, J.; Silverman, S.; Mladenova, G.; Maddaford, S. P.; Zinghini, S.; Rakhit, S.; Andrews, J.; Lee, D. K. H.; Zhang, D.; Porreca, F. "1,2,3,4-Tetrahydroquinoline-Based Selective Human Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS) Inhibitors: Lead Optimization Studies Resulting in the Identification of N-(1-(2-(Methylamino)ethyl)-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-yl)thiophene-2-carboximidamide as a Preclinical Development Candidate". *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2882–2893.

18) Quan, M. L.; Wong, P. C.; Wang, C.; Woerner, F.; Smallheer, J. M.; Barbera, F. A.; Bozarth, J. M.; Brown, R. L.; Harpel, M. R.; Luettgen, J. M.; Morin, P. E.; Peterson, P.; Ramamurthy, V.; Rendina, A. R.; Rossi, K. A.; Watson, C. A.; Wei, A.; Zhang, G.; Seiffert, D.; Wexler, R. R. "Tetrahydroquinoline derivatives as potent and selective factor XIa inhibitors". *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 955–969.

19) Mukherjee, S. Pal, M. "Quinolines: a new hope against inflammation". *Drug Discov. Today.* **2013**, 18, 389–398.

20) Diels, O.; Alder, K. "mitteilung: anlagerungen von "Di-en" kohlenwasserstoffen" *Synthesen in der hydroaromatischen reihe.* **1927**, 31, 98–122.

21) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, R. S.; Rajendar, G. "Indium Catalyzed Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions". *Top Heterocycl Chem.* **2008**, 13, 99–171.

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

23) March J. "Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure", *New York: Jhon Wiley & Sons*, **1991**, 4^a ed. 839-852.

- 24) a). Grigos, V.I.; Povarov, L.S.; Mikhailov, B.M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khirn.* (1965), 12, 2163,. b). Povarov, L. *Usp. Khirn.* 1967, 36, 1533.
- 25) Romero Bohórquez, A. R.; Kouznetsov, V.V.; Doyle, M. P. “Cu(OTf)₂-Catalyzed three-component Imino Diels-Alder reaction using propenylbenzenes: synthesis of 2,4-diaryl tetrahydroquinoline derivatives”. *Lett. in Org. Chem.* 2011, 8, 5-11.
- 26) Kouznetsov, V.V.; Romero Bohórquez, A. R.; Stashenko, E. “three-component imino Diels-Alder reaction with essential oil and seeds of anise: generations of new tetrahydroquinolines”. *Tetrahedron Letters*, 2007, 48, 8855-8860.
- 27) Kouznetsov, V. V.; Merchan D. R.; Bohórquez, A. R. “PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole”. *Tetrahedron Letters*. 2008, 49, 3097–3100.
- 28) Romero Bohórquez, A. R.; Merchan, D. R.; Kouznetsov, V. V. “Reacción de imino Diels-Alder de tres componentes con precursores de origen natural. Generación de nuevas tetrahydroquinolinas 2,4-diaril disustituidas”. *Scientia et Technica*. 2007, 33, 91–95.
- 29) He, L.; Bekkaye, M.; Retailleau, P.; Masson, G. “Chiral phosphoric acid catalyzed inverse-electron-demand aza-Diels-Alder reaction of isoeugenol derivatives”. *Org. Lett.* 2012, 14, 3158–3161.
- 30) Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. “The first aza Diels-Alder reaction involving an *alpha,beta*-unsaturated hydrazone as the dienophile: stereoselective synthesis of C-4 functionalized 1,2,3,4-tetrahydroquinolines containing a quaternary stereocenter”. *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 1351–1353.
- 31) Zhang, J.; Li, C. J. “InCl₃ -Catalyzed Domino Reaction of Aromatic Amines with Cyclic Enol Ethers in Water: A Highly Efficient Synthesis of natural products, and many tetrahydroquinoline derivatives”. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3969–3971.

- 32) Smith, C. D.; Gavriilyuk, J. I.; Lough, A. J.; Batey, R. A. "Lewis Acid catalyzed three-component hetero-Diels-alder (povarov) reaction of N-arylimines with strained norbornene-derived dienophiles". *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 702–715.
- 33) Han, B.; Jia, X. D.; Jin, X. L.; Zhou, Y. L.; Yang, L.; Liu, Z. L.; Yu, W. "A CAN-initiated aza-Diels–Alder reaction for a facile synthesis of 4-amido-N-yl tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3545–3547.
- 34) Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Senthilkumaran, R.; Manickam, G. "SnCl₂-Catalyzed Selective Atom Economic Imino Diels–Alder Reaction: Synthesis of 2-(*1H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)quinolones". *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1468–1476.
- 35) Srinivasa, A.; Mahadevan, K. M.; Hulikal, V. "Imino Diels–Alder Reactions: Efficient Synthesis of 2-Aryl-4-(2'-oxopyrrolidinyl-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolines catalyzed by Antimony(III) Sulfate". *Monatsh Chem.* **2008**, *139*, 255–259.
- 36) Srinivasa, A.; Mahadevan, K. M.; Hosamani, K. M.; Hulikal, V. "Imino Diels–Alder Reactions: Efficient Synthesis of Pyrano- and Furanoquinolines Catalyzed by 4-Nitrophthalic Acid". *Monatsh Chem.* **2008**, *139*, 141–145.
- 37) Lu, J.; Shi, M. "Lewis Acid Catalyzed Reaction of Arylvinylidenecyclopropanes with Ethyl (Arylimino) acetates: A Facile Synthetic Protocol for Pyrrolidine and 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives". *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1805-1808.
- 38) Kouznetsov, V. V.; Meléndez, C. M.; Parada, L. K.; Bermudez, J. H.; Vargas, L. Y.; Acevedo, A. M. "Efficient synthesis and free-radical scavenging capacity of new 2,4-substituted tetrahydroquinolines prepared via BiCl₃-catalyzed three-component Povarov reaction, using N-vinylamides". *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 1007–1016.
- 39) Buonora, P.; Olsen, J. C.; Oh, T. "Recent developments in imino Diels - Alder reactions". *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 6099 – 6138.

- 40) Pearson, W. H.; Fang, W. K.; Arbor, A. "Reactions of Azides with Electrophiles: New Methods for the Generation of Cationic 2-Azabutadienes. Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines and 1,2-Dihydroquinolines via a Hetero Diels-Alder Reaction". *Israel Journal of Chemistry*. **1997**, 37, 39–46.
- 41) Romero Bohórquez, A. R.; Kouznetsov, V. V. "An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-methyltetrahydroquinolines from N-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels–Alder Reactions". *Sinlett*. **2010**, 6, 0970–0972.
- 42) Katritzky, A; Rachwal, B.; Rachwal, S. "Reactions of N-alkyl-N-phenyl-1H-benzotriazole-1-methanamines with N-Vinylamides and N-Vinylcarbazole. A Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino) tetrahydroquinolines". *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3993-4001.
- 43) Yang, X.; Xi, C.; Jiang, Y. "CuCl₂-catalyzed One-pot Formation of Tetrahydroquinolines and Vinyl Ethers in the Presence of *t*-butylhydroperoxyde". *Molecules*. **2006**, 11, 978-987.
- 44) Jensen, A. A.; Plath, N.; Pedersen, M. H. F.; Isberg, V.; Krall, J.; Wellendorph, P.; Stensbøl, T. B.; Gloriam, D. E.; Larsen P. K.; Frølund, B. "Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of N- and O-Substituted 5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-isoxazolo[4,5-*d*]azepin-3-ol Analogues: Novel 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} Receptor Agonists with Pro-Cognitive Properties". *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 1211–1227.
- 45) Hou, Y.; Lu, S.; Liu, G. "Iodine(III)-mediated [3+2] cyclization for one-pot synthesis of benzo[*d*]isoxazole-4,7-diols in aqueous medium". *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8386–8395.
- 46) Velaparthy, S.; Brunsteiner, M.; Uddin, R.; Wan, B.; Franzblau, S. G.; Petukhov, P. A. "5- tert - Butyl - N - pyrazol - 4 - yl - 4,5,6,7 - tetrahydrobenzo[*d*]isoxazole - 3-carboxamide derivatives as Novel Potent Inhibitors of Mycobacterium tuberculosis Pantothenate Synthetase: Initiating a Quest for New Antitubercular Drugs". *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1999–2002.

- 47) Mao, J.; Yuan, H.; Wang, Y.; Wan, B.; Pak, D.; He, R.; Franzblau, S. G. "Synthesis and antituberculosis activity of novel mefloquine-isoxazole carboxylic esters as prodrugs". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1263–1268.
- 48) Ribeiro, C. J. A.; Amaral, J. D.; Rodrigues, C. M. P.; Moreira, R.; Santos, M. M. M. "Synthesis and evaluation of spiroisoxazoline oxindoles as anticancer agents". *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 577–584.
- 49) Kamal, A.; Bharathi, E. V.; Reddy, J. S.; Ramaiah, M. J.; Dastagiri, D.; Reddy, M. K.; Viswanath, A.; Reddy, T. L.; ShaiK, T. V.; Pushpavalli, S. N. C. V. L.; Bhadra, M. B. "Synthesis and biological evaluation of 3,5-diaryl isoxazoline/isoxazole linked 2,3-dihydroquinazolinone hybrids as anticancer agents". *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 691–703.
- 50) Neelarapu, R.; Holzle, D. L.; Velaparthi, S.; Bai, H.; Brunsteiner, M.; Blond, S. Y.; Petukhov, P. A. "Design, synthesis, docking, and biological evaluation of novel diazide-containing isoxazole- and pyrazole-based histone deacetylase probes". *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 4350–4364.
- 51) Laufer, S. A.; Margutti, S. "Isoxazolone based inhibitors of p38 MAP kinases". *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2580–2584.
- 52) Suryawanshi, S. N.; Tiwari, A.; Chandra, N.; Ramesh,.; Gupta, S. "Chemotherapy of leishmaniasis. Part XI: synthesis and bioevaluation of novel isoxazole containing heteroretinoid and its amide derivatives". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6559–6562.
- 53) Agirbas, H.; Guner, S.; Budak, F.; Keceli, S.; Kandemirli, F.; Shvets, N.; Kovalishynd, V.; Dimogloc, A. "Synthesis and structure-antibacterial activity relationship investigation of isomeric 2,3,5-substituted perhydropyrrolo[3,4-d]isoxazole-4,6-diones". *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2322–2333.

- 54) Liu, Y.; Cui, Z.; Liu, B.; Cai, B.; Li, Y.; Wang, Q. "Design, synthesis, and herbicidal activities of novel 2-cyanoacrylates containing isoxazole moieties". *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58, 2685–2689.
- 55) Kankala, S.; Kankala, R. K.; Gundepaka, P.; Thota, N.; Nerella, S.; Gangula, M. R.; Guguloth, H.; Kagga, M.; Vadde, R.; Vasam, C. S. "Regioselective synthesis of isoxazole-mercaptobenzimidazole hybrids and their in vivo analgesic and anti-inflammatory activity studies". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1306–1309.
- 56) Buchner, E. "Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren." *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* **1888**, 21, 2637-2647.
- 57) Gupta, R. R.; Hassner, A. "Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions II". *Topics in Heterocyclic Chemistry.* **2008**, 13, 2-10.
- 58) Minakata, S.; Okumura, S.; Nagamachi, T.; Takeda, Y. "Generation of nitrile oxides from oximes using t-BuOI and their cycloaddition". *Org. Lett.* **2011**, 13, 2966–2969.
- 59) Kumar, P. R.; Behera, M.; Raghavulu, K.; Shree, A. J.; Yennam, S. "Synthesis of novel isoxazole-benzoquinone hybrids via 1,3-dipolar cycloaddition reaction as key step". *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4108–4113.
- 60) Sammelson, R. E.; Ma, T.; Galiotta, L. J. V.; Verkman, A. S.; Kurth, M. J. "3-(2-Benzyloxyphenyl)isoxazoles and isoxazolines: synthesis and evaluation as CFTR activators". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2509–2512.
- 61) Gaamoussi, I.; Fichtali, I.; Tama, A. B.; El Hadrami, E. M.; Armentano, D.; De Munno, G.; Julve, M.; Stiriba, S. E. "Synthesis, characterization and X-ray structure of glycosyl-1,2-isoxazoles and glycosyl-1,2-isoxazolines prepared via 1,3-dipolar cycloaddition". *J. Mol. Struct.* **2013**, 1048, 130–137.

- 62) Rao, P. S.; Kurumurthy, C.; Veeraswamy, B.; Poornachandra, Y.; Kumar, C. G.; Narsaiah, B. "Synthesis of novel 5-(3-alkylquinolin-2-yl)-3-aryl isoxazole derivatives and their cytotoxic activity". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1349–1351.
- 63) Pulkkinen, J. T.; Honkakoski, P.; Peräkylä, M.; Berczi, I.; Laatikainen, R. "Synthesis and evaluation of estrogen agonism of diaryl 4,5-dihydroisoxazoles, 3-hydroxyketones, 3-methoxyketones, and 1,3-diketones: a compound set forming a 4D molecular library". *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3562–71.
- 64) Koufaki, M.; Tsatsaroni, A.; Alexi, X.; Guerrand, H.; Zerva, S.; Alexis, M. N. "Substituted chromans against oxidative stress-induced neuronal damage". *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 4841–4850.
- 65) Vieira, A. A.; Bryk, F. R.; Conte, G.; Bortoluzzi, A. J.; Gallardo, H. "1,3-Dipolar cycloaddition reaction applied to synthesis of new unsymmetric liquid crystal compounds-based isoxazoles". *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 905–908.
- 66) Girardin, M.; Alsabeh, P. G.; Lauzon, S.; Dolman, S. J.; Ouellet, S. G.; Hughes, G.; "Synthesis of 3-aminoisoxazoles via the addition-elimination of amines on 3-bromoisoxazolines". *Org. Lett.* **2009**, 11, 1159–1162.
- 67) Nepali, K.; Sharma, A.; Sharma, M.; Bedi, P.M.S.; Dhar, K.L. "Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids". *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 77, 422-487.
- 68) Mizar, P.; Myrboh, B. "Synthesis of substituted 4-(3-alkyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazines and 4-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazines". *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7823–7826.
- 69) Boger, D. L.; Yasuda, M.; Mitscher, L. A.; Drake, S. D.; Kitos, P. A.; Thompson, S. C. "Streptonigrin and lavendamycin partial structures. Probes for the minimum, potent

pharmacophore of streptonigrin, lavendamycin, and synthetic quinoline-5,8-diones". *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1918–1928.

70) Galleguillos, C.; Saavedra, L. A.; Gutierrez, M. "Synthesis of New 3-(2-Chloroquinolin-3-yl)-5-Phenylisoxazole Derivatives via Click Chemistry Approach". *J. Braz. Chem. Soc.*, **2014**, 25, 365–371.

71) Tiwari, V.; Parvez, A.; Meshram, J. "Benign methodology and improved synthesis of 5-(2-chloroquinolin-3-yl)-3-phenyl-4,5-dihydroisoxazoline using acetic acid aqueous solution under ultrasound irradiation". *Ultrason. Sonochem.* 18, 911–916, (**2011**).

72) Sarveswari, S.; Vijayakumar, V. "Synthesis and characterization of new 3-(4,5-dihydro-5-aryl)isoxazol-3-yl)-4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones and 3-(4-styryl)isoxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one derivatives". *Arab. J. Chem.* **2011**, 2, 5–9.

74) Stephen, O.; Nwaukwa, M. K.; Philip, M. K. "Ring Chlorination of Benzenoid Compounds Using Calcium Hypochlorite [Ca(OCl)₂], Synthetic Communications". *An Inter. J. for Rapid Com. of Syn. Org. Chem.*". **1989**, 19, 799-804.

BIBLIOGRAFÍA

Agirbas, H.; Guner, S.; Budak, F.; Keceli, S.; Kandemirli, F.; Shvets, N.; Kovalishynd, V.; Dimogloc, A. "Synthesis and structure-antibacterial activity relationship investigation of isomeric 2,3,5-substituted perhydropyrrolo[3,4-d]isoxazole-4,6-diones". *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2322–2333.

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

Boger, D. L.; Yasuda, M.; Mitscher, L. A.; Drake, S. D.; Kitos, P. A.; Thompson, S. C. "Streptonigrin and lavendamycin partial structures. Probes for the minimum, potent pharmacophore of streptonigrin, lavendamycin, and synthetic quinoline-5,8-diones". *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1918–1928.

Bompart, D.; Núñez D. J.; Rodríguez, D.; Kouznetsov, V. V.; Meléndez G. C. M.; Sojo, F.; Arvelo, F.; Visbal, G.; Alvarez, A.; Serrano, M. X.; García, M. Y. "Anti-leishmanial evaluation of C2-aryl quinolines: mechanistic insight on bioenergetics and sterol biosynthetic pathway of *Leishmania braziliensis*". *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 4426–4431.

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

Buonora, P.; Olsen, J. C.; Oh, T. "Recent developments in imino Diels - Alder reactions". *Tetrahedron.* **2001**, 57, 6099 – 6138.

Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Lee, J. A.; Lorkin, T. J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. "Asymmetric synthesis of (-)-martinellic acid". *Org. Lett.* **2013**, 15, 2050–2053.

Diels, O.; Alder, K. "mitteilung: anlagerungen von "Di-en" kohlenwasserstoffen" *Synthesen in der hydroaromatischen reihe.* **1927**, 31, 98–122.

Epperson, M. T.; Hadden, C. E.; Waddell, T. G. "Mechanistic basis for rate enhancements in the methanolysis of aliphatic esters of quinine". *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8113–8114

Foroumadi, A.; Emami, S.; Mansouri, S.; Javidnia, A.; Saeid-Adeli, N.; Shirazi, F. H.; Shafiee, A. "Synthesis and antibacterial activity of levofloxacin derivatives with certain bulky residues on piperazine ring". *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 985–992.

Gaamoussi, I.; Fichtali, I.; Tama, A. B.; El Hadrami, E. M.; Armentano, D.; De Munno, G.; Julve, M.; Stiriba, S. E. "Synthesis, characterization and X-ray structure of glycosyl-1,2-isoxazoles and glycosyl-1,2-isoxazolines prepared via 1,3-dipolar cycloaddition". *J. Mol. Struct.* **2013**, 1048, 130–137.

Galleguillos, C.; Saavedra, L. A.; Gutierrez, M. "Synthesis of New 3-(2-Chloroquinolin-3-yl)-5-Phenylisoxazole Derivatives via Click Chemistry Approach". *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, 25, 365–371.

Girardin, M.; Alsabeh, P. G.; Lauzon, S.; Dolman, S. J.; Ouellet, S. G.; Hughes, G.; "Synthesis of 3-aminoisoxazoles via the addition-elimination of amines on 3-bromoisoxazolines". *Org. Lett.* **2009**, 11, 1159–1162.

Grigos, V.I.; Povarov, L.S.; Mikhailov, B.M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* (**1965**), 12, 2163.

Gupta, R. R.; Hassner, A. "Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions II". *Topics in Heterocyclic Chemistry.* **2008**, 13, 2-10.

Hadden, M.; Stevenson, P. J. "Regioselective Synthesis of Pyrroloquinolines - Approaches to Martinelline". *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1215-1218.

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

He, L.; Bekkaye, M.; Retailleau, P.; Masson, G. "Chiral phosphoric acid catalyzed inverse-electron-demand aza-Diels-Alder reaction of isoeugenol derivatives". *Org. Lett.* **2012**, 14, 3158–3161.

Hou, Y.; Lu, S.; Liu, G. "Iodine(III)-mediated [3+2] cyclization for one-pot synthesis of benzo[d]isoxazole-4,7-diols in aqueous medium". *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8386–8395.

Jensen, A. A.; Plath, N.; Pedersen, M. H. F.; Isberg, V.; Krall, J.; Wellendorph, P.; Stensbøl, T. B.; Gloriam, D. E.; Larsen P. K.; Frølund, B. "Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of N- and O-Substituted 5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-isoxazolo[4,5-*d*]azepin-3-ol Analogues: Novel 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} Receptor Agonists with Pro-Cognitive Properties". *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 1211–1227.

Kamal, A.; Bharathi, E. V.; Reddy, J. S.; Ramaiah, M. J.; Dastagiri, D.; Reddy, M. K.; Viswanath, A.; Reddy, T. L.; ShaiK, T. V.; Pushpavalli, S. N. C. V. L.; Bhadra, M. B. "Synthesis and biological evaluation of 3,5-diaryl isoxazoline/isoxazole linked 2,3-dihydroquinazolinone hybrids as anticancer agents". *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 691–703.

Kankala, S.; Kankala, R. K.; Gundepaka, P.; Thota, N.; Nerella, S.; Gangula, M. R.; Guguloth, H.; Kagga, M.; Vadde, R.; Vasam, C. S. "Regioselective synthesis of isoxazole-mercaptobenzimidazole hybrids and their in vivo analgesic and anti-inflammatory activity studies". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1306–1309.

Kathiravan, M. K.; Salake, A. B.; Chothe, A. S.; Dudhe, P. B.; Watode, R. P.; Mukta M. S. "The biology and chemistry of antifungal agents: A review" *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2012**, 20, 5678-5698.

Katritzky, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. "Reactions of N-alkyl-N-phenyl-1H-benzotriazole-1-methanamines with N-Vinylamides and N-Vinylcarbazole. A Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino) tetrahydroquinolines". *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3993-4001.

Koufaki, M.; Tsatsaroni, A.; Alexi, X.; Guerrand, H.; Zerva, S.; Alexis, M. N. "Substituted chromans against oxidative stress-induced neuronal damage". *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4841-4850.

Kouznetsov, V. V.; Meléndez, C. M.; Parada, L. K.; Bermudez, J. H.; Vargas, L. Y.; Acevedo, A. M. "Efficient synthesis and free-radical scavenging capacity of new 2,4-substituted tetrahydroquinolines prepared via BiCl₃-catalyzed three-component Povarov reaction, using N-vinylamides". *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 1007-1016.

Kouznetsov, V. V.; Merchan D. R.; Bohórquez, A. R. "PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole". *Tetrahedron Letters.* **2008**, *49*, 3097-3100.

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

Kouznetsov, V.V.; Romero Bohórquez, A. R.; Stashenko, E. "three-component imino Diels-Alder reaction with essential oil and seeds of anise: generations of new tetrahydroquinolines". *Tetrahedrom Letters*, **2007**, *48*, 8855-8860.

Kumar, P. R.; Behera, M.; Raghavulu, K.; Shree, A. J.; Yennam, S. "Synthesis of novel isoxazole-benzoquinone hybrids via 1,3-dipolar cycloaddition reaction as key step". *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4108-4113.

Laufer, S. A.; Margutti, S. "Isoxazolone based inhibitors of p38 MAP kinases". *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2580-2584.

Liu, Y.; Cui, Z.; Liu, B.; Cai, B.; Li, Y.; Wang, Q. "Design, synthesis, and herbicidal activities of novel 2-cyanoacrylates containing isoxazole moieties". *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58, 2685–2689.

Lu, J.; Shi, M. "Lewis Acid Catalyzed Reaction of Arylvinylidenecyclopropanes with Ethyl (Arylimino) acetates: A Facile Synthetic Protocol for Pyrrolidine and 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives". *Org. Lett.* **2007**, 9, 1805-1808.

Mao, J.; Yuan, H.; Wang, Y.; Wan, B.; Pak, D.; He, R.; Franzblau, S. G. "Synthesis and antituberculosis activity of novel mefloquine-isoxazole carboxylic esters as prodrugs". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1263–1268.

March J. "Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure", *New York: Jhon Wiley & Sons*, **1991**, 4^a ed. 839-852.

Melendez, G. C.; Kouznetsov, V. "Alcaloides quinolínicos: importancia biológica y esfuerzos sintéticos". *Universitas Scientiarum.* **2005**, 10, 5–18.

Minakata, S.; Okumura, S.; Nagamachi, T.; Takeda, Y. "Generation of nitrile oxides from oximes using t-BuOI and their cycloaddition". *Org. Lett.* **2011**, 13, 2966–2969.

Mizar, P.; Myrboh, B. "Synthesis of substituted 4-(3-alkyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazines and 4-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazines". *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7823–7826.

Mukherjee, S. Pal, M. "Quinolines: a new hope against inflammation". *Drug Discov. Today.* **2013**, 18, 389–398.

Neelarapu, R.; Holzle, D. L.; Velaparthi, S.; Bai, H.; Brunsteiner, M.; Blond, S. Y.; Petukhov, P. A. "Design, synthesis, docking, and biological evaluation of novel diazide-containing isoxazole- and pyrazole-based histone deacetylase probes". *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 4350–4364.

Nepali, K.; Sharma, A.; Sharma, M.; Bedi, P.M.S.; Dhar, K.L. "Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids". *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 77, 422-487.

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

Povarov, L. *Usp. Khirn.* **1967**, 36, 1533.

Pulkkinen, J. T.; Honkakoski, P.; Peräkylä, M.; Berczi, I.; Laatikainen, R. "Synthesis and evaluation of estrogen agonism of diaryl 4,5-dihydroisoxazoles, 3-hydroxyketones, 3-methoxyketones, and 1,3-diketones: a compound set forming a 4D molecular library". *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3562-71.

Quan, M. L.; Wong, P. C.; Wang, C.; Woerner, F.; Smallheer, J. M.; Barbera, F. A.; Bozarth, J. M.; Brown, R. L.; Harpel, M. R.; Luetzgen, J. M.; Morin, P. E.; Peterson, P.; Ramamurthy, V.; Rendina, A. R.; Rossi, K. A.; Watson, C. A.; Wei, A.; Zhang, G.; Seiffert, D.; Wexler, R. R. "Tetrahydroquinoline derivatives as potent and selective factor XIa inhibitors". *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 955-969.

Ramnauth, J.; Renton, P.; Dove, P.; Annedi, S. C.; Speed, J.; Silverman, S.; Mladenova, G.; Maddaford, S. P.; Zinghini, S.; Rakhit, S.; Andrews, J.; Lee, D. K. H.; Zhang, D.; Porreca, F. "1,2,3,4-Tetrahydroquinoline-Based Selective Human Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS) Inhibitors: Lead Optimization Studies Resulting in the Identification of N-(1-(2-(Methylamino)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)thiophene-2-carboximidamide as a Preclinical Development Candidate". *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2882-2893.

Ramnauth, J.; Speed, J.; Maddaford, S. P.; Dove, P.; Annedi, S. C.; Renton, P.; Rakhit, S.; Andrews, J.; Silverman, S.; Mladenova, G.; Zinghini, S.; Nair, S.; Catalano, C.; Lee, D. K.

H.; Felice, M.; Porreca, F. "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 3,4-Dihydroquinolin- Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS) Inhibitors". *J. Med. Chem.* **2011**, 2, 5562–5575.

Rao, P. S.; Kurumurthy, C.; Veeraswamy, B.; Poornachandra, Y.; Kumar, C. G.; Narsaiah, B. "Synthesis of novel 5-(3-alkylquinolin-2-yl)-3-aryl isoxazole derivatives and their cytotoxic activity". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1349–1351.

Ribeiro, C. J. A.; Amaral, J. D.; Rodrigues, C. M. P.; Moreira, R.; Santos, M. M. M. "Synthesis and evaluation of spiroisoxazoline oxindoles as anticancer agents". *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 577–584.

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

Romero Bohórquez, A. R.; Kouznetsov, V. V. "An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-methyltetrahydroquinolines from N-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels–Alder Reactions". *Synlett*. **2010**, 6, 0970–0972.

Romero Bohórquez, A. R.; Kouznetsov, V.V.; Doyle, M. P. "Cu(OTf)₂-Catalyzed three-component Imino Diels-Alder reaction using propenylbenzenes: synthesis of 2,4-diaryl tetrahydroquinoline derivatives". *Lett. in Org. Chem.* **2011**, 8, 5-11.

Romero Bohórquez, A. R.; Merchan, D. R.; Kouznetsov, V. V. "Reacción de imino Diels-Alder de tres componentes con precursores de origen natural. Generación de nuevas tetrahydroquinolinas 2,4-diaril disustituidas". *Scientia et Technica.* **2007**, 33, 91–95.

Romero Bohórquez, A. R.; Rivero, P. E; Leal, S. M.; Kouznetsov, V. V. "In Vitro Activity Against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* Parasites of 2,4-Diaryl ,2,3,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives". *Lett. Drug Des. Discov.* **2012**, 9, 802-808.

Sammelson, R. E.; Ma, T.; Galietta, L. J. V.; Verkman, A. S.; Kurth, M. J. “3-(2-Benzyloxyphenyl)isoxazoles and isoxazolines: synthesis and evaluation as CFTR activators”. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2509–2512.

Sarveswari, S.; Vijayakumar, V. “Synthesis and characterization of new 3-(4,5-dihydro-5-aryl)isoxazol-3-yl)-4-hydroxyquinolin-2(*IH*)-ones and 3-(4-styryl)isoxazolo[4,5-c]quinolin-4(*5H*)-one derivatives”. *Arab. J. Chem.* **2011**, 2, 5–9.

Sikorski, J. A. “Oral Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Inhibitors: A Potential New Approach for Treating Coronary Artery Disease.” *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1-22.

Smith, C. D.; Gavriilyuk, J. I.; Lough, A. J.; Batey, R. A. “Lewis Acid catalyzed three-component hetero-Diels-alder (povarov) reaction of N-arylimines with strained norbornene-derived dienophiles”. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 702–715.

Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. “The first aza Diels-Alder reaction involving an *alpha,beta*-unsaturated hydrazone as the dienophile: stereoselective synthesis of C-4 functionalized 1,2,3,4-tetrahydroquinolines containing a quaternary stereocenter”. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1351–1353.

Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. “Advances in the chemistry of tetrahydroquinolines”. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7157–7259.

Srinivasa, A.; Mahadevan, K. M.; Hosamani, K. M.; Hulikal, V. “Imino Diels-Alder Reactions: Efficient Synthesis of Pyrano- and Furanoquinolines Catalyzed by 4-Nitrophthalic Acid”. *Monatsh Chem.* **2008**, 139, 141–145.

Srinivasa, A.; Mahadevan, K. M.; Hulikal, V. “Imino Diels-Alder Reactions: Efficient Synthesis of 2-Aryl-4-(2'-oxopyrrolidiny-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolines catalyzed by Antimony(III) Sulfate”. *Monatsh Chem.* **2008**, 139, 255–259.

Stephen, O.; Nwaukwa, M. K.; Philip, M. K. "Ring Chlorination of Benzenoid Compounds Using Calcium Hypochlorite [Ca(OCl)₂], Synthetic Communications". *An Inter. J. for Rapid Com. of Syn. Org. Chem.* **1989**, 19, 799-804.

Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Senthilkumaran, R.; Manickam, G. "SnCl₂-Catalyzed Selective Atom Economic Imino Diels–Alder Reaction: Synthesis of 2-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)quinolones". *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1468–1476.

Suryawanshi, S. N.; Tiwari, A.; Chandra, N.; Ramesh,; Gupta, S. "Chemotherapy of leishmaniasis. Part XI: synthesis and bioevaluation of novel isoxazole containing heteroretinoid and its amide derivatives". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6559–6562.

Tiwari, V.; Parvez, A.; Meshram, J. "Benign methodology and improved synthesis of 5-(2-chloroquinolin-3-yl)-3-phenyl-4,5-dihydroisoxazoline using acetic acid aqueous solution under ultrasound irradiation". *Ultrason. Sonochem.* 18, 911–916, (2011).

Velaparthi, S.; Brunsteiner, M.; Uddin, R.; Wan, B.; Franzblau, S. G.; Petukhov, P. A. "5-tert - Butyl - N - pyrazol - 4 - yl - 4,5,6,7 - tetrahydrobenzo[d]isoxazole - 3-carboxamide derivatives as Novel Potent Inhibitors of Mycobacterium tuberculosis Pantothenate Synthetase: Initiating a Quest for New Antitubercular Drugs". *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1999–2002.

Vieira, A. A.; Bryk, F. R.; Conte, G.; Bortoluzzi, A. J.; Gallardo, H. "1,3-Dipolar cycloaddition reaction applied to synthesis of new unsymmetric liquid crystal compounds-based isoxazoles". *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 905–908.

Wang, X. F.; Wang, S. B.; Ohkoshi, E.; Wang, L. T.; Hamel, E.; Qian, K.; Morris, S. L. N.; Lee, K. H.; Xie, L. "N-aryl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolines: a novel class of antitumor agents targeting the colchicine site on tubulin". *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 67, 196–207.

Wetherup, K. M.; Ransom, R. W.; Graham, A. C.; Bernard, A. M.; Salvatore, M. J.; Lumma, W. C.; Anderson, P. S.; Pitzenger, S. M.; Varga, S. "L. Martinelline and Martinellic Acid, Novel G-Protein Linked Receptor Antagonists from the Tropical Plant *Martinella iquitosensis* (Bignoniaceae)." *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6682-6685.

Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, R. S.; Rajendar, G. "Indium Catalyzed Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions". *Top Heterocycl Chem.* **2008**, 13, 99-171.

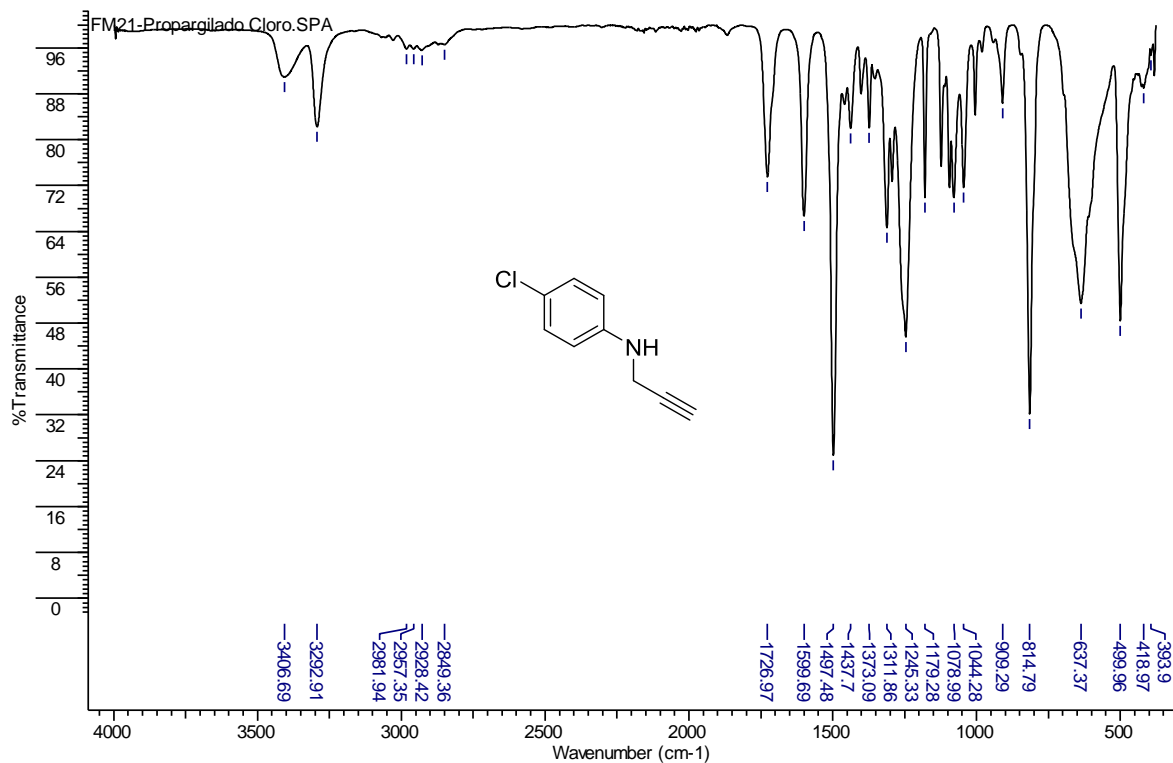
Yang, X.; Xi, C.; Jiang, Y. "CuCl₂-catalyzed One-pot Formation of Tetrahydroquinolines and Vinyl Ethers in the Presence of *t*-butylhydroperoxyde". *Molecules.* **2006**, 11, 978-987.

Zhang, J.; Li, C. J. "InCl₃ -Catalyzed Domino Reaction of Aromatic Amines with Cyclic Enol Ethers in Water: A Highly Efficient Synthesis of natural products, and many tetrahydroquinoline derivatives". *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3969-3971.

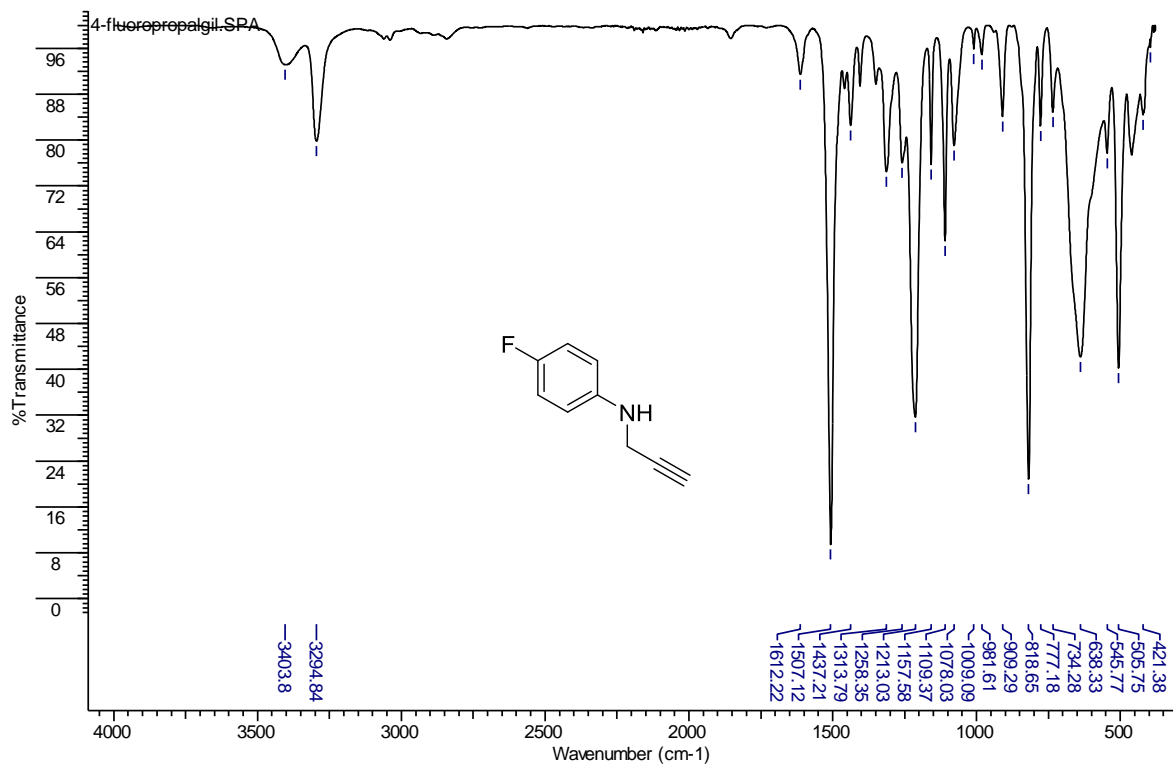
ANEXOS

(ESPECTROS DE IR, ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN,
 ^1H , ^1H -COSY, HSQC, HMBC)

ANEXO A. Espectro IR de la *N*-propargil-6-cloroanilina **4**

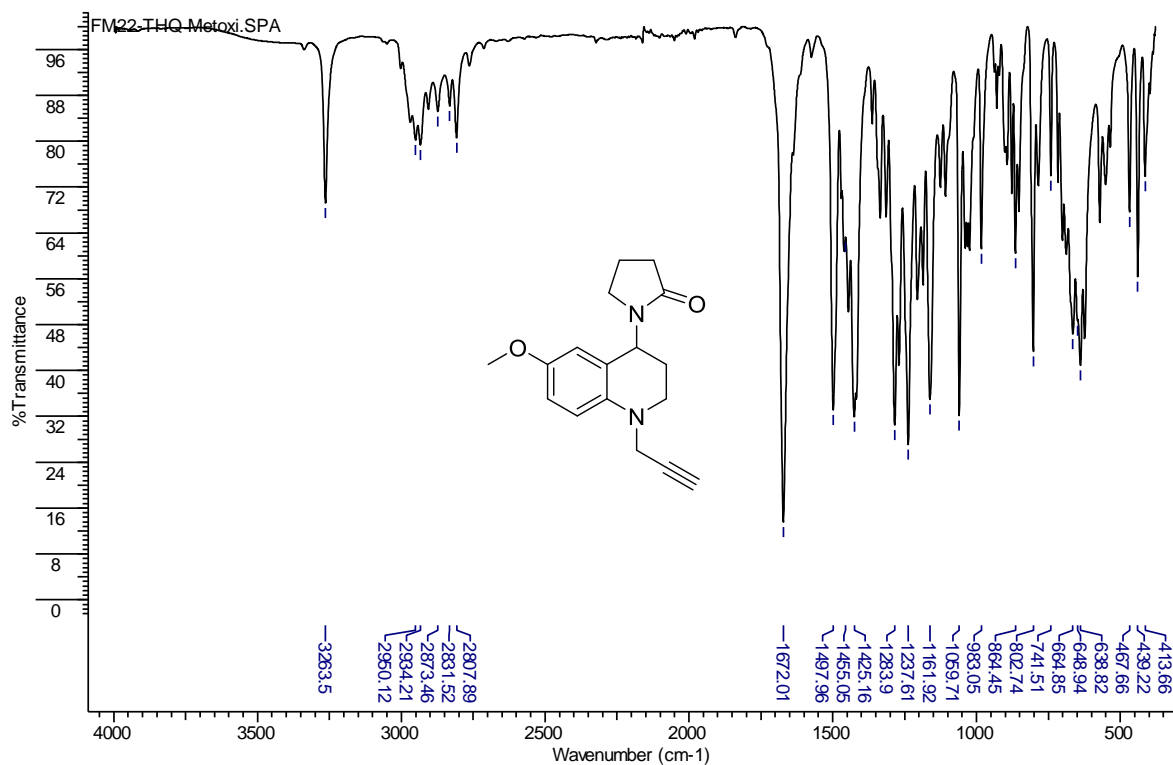


ANEXO B. Espectro IR de la *N*-propargil-6-fluoroanilina **6**

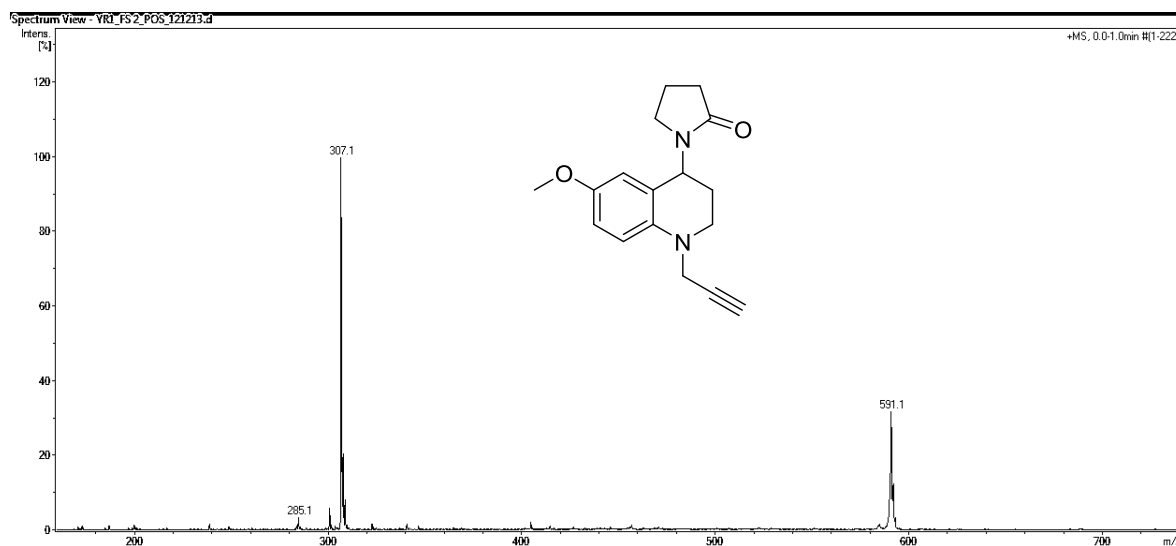


ANEXO C. Espectro de IR, ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, ^1H , ^1H -COSY y HSQC de la *N*-propargil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. **9.**

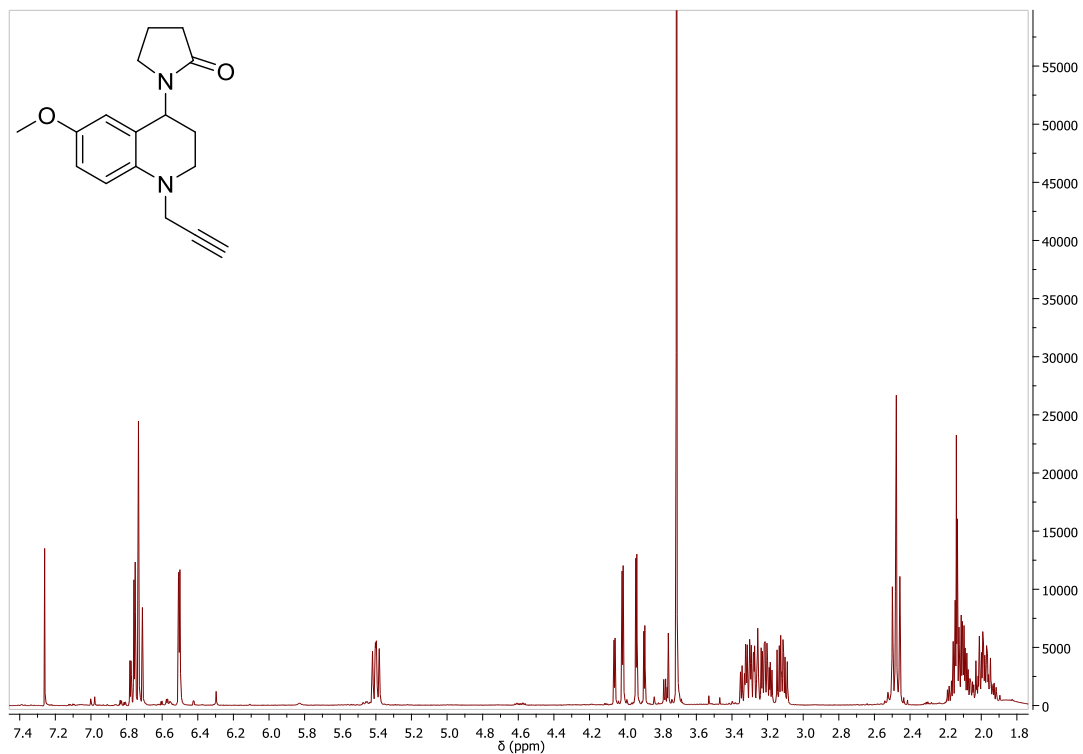
ANEXO c.1. Espectro IR



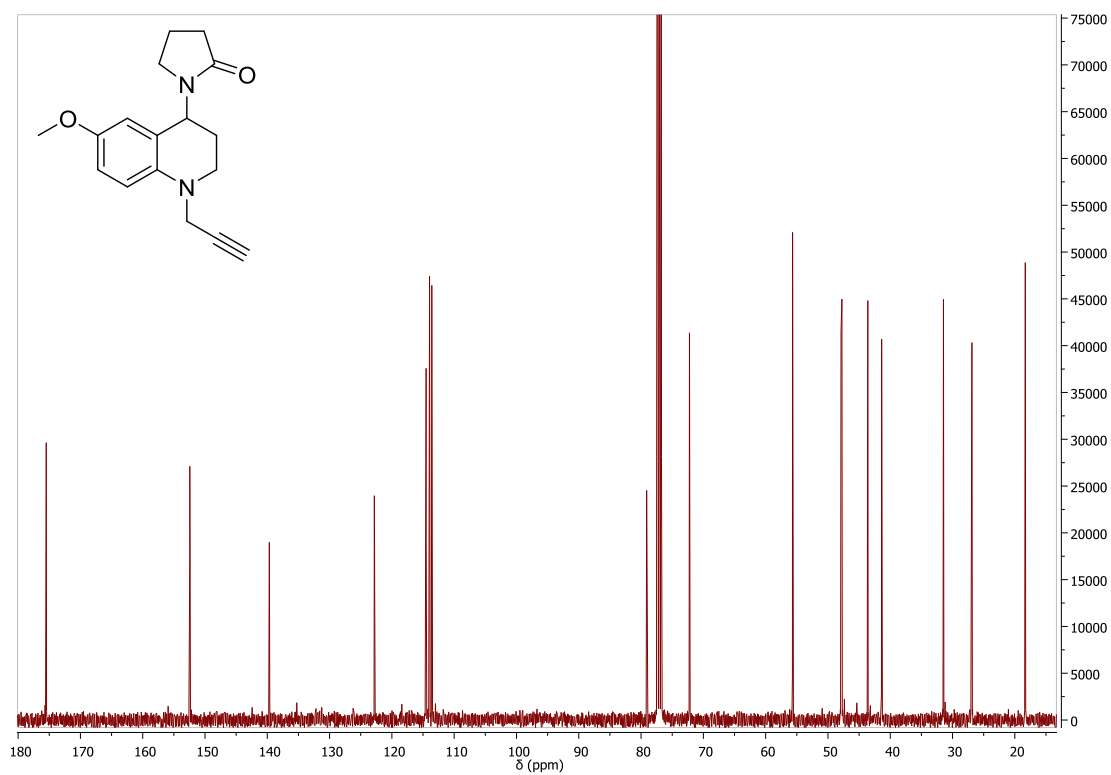
ANEXO c.2. Espectro ESI-MS



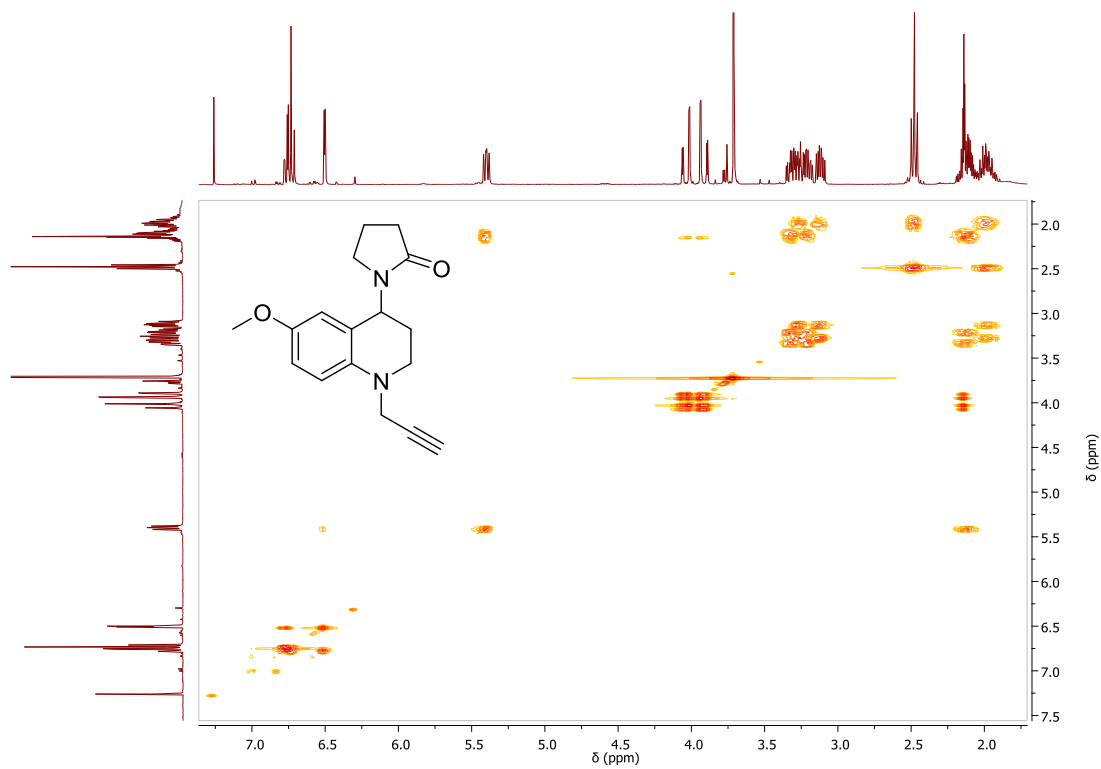
ANEXO c.3. Espectro ^1H -RMN



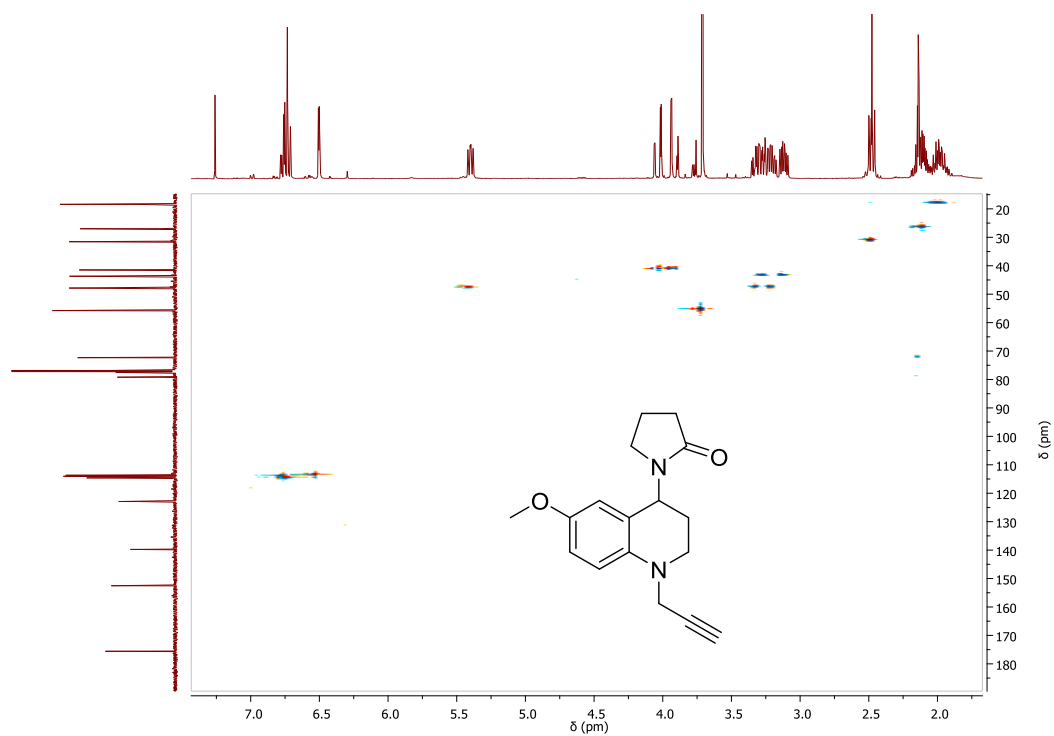
ANEXO c.4. Espectro ^{13}C -RMN



ANEXO c.5. Espectro ^1H , ^1H -COSY.

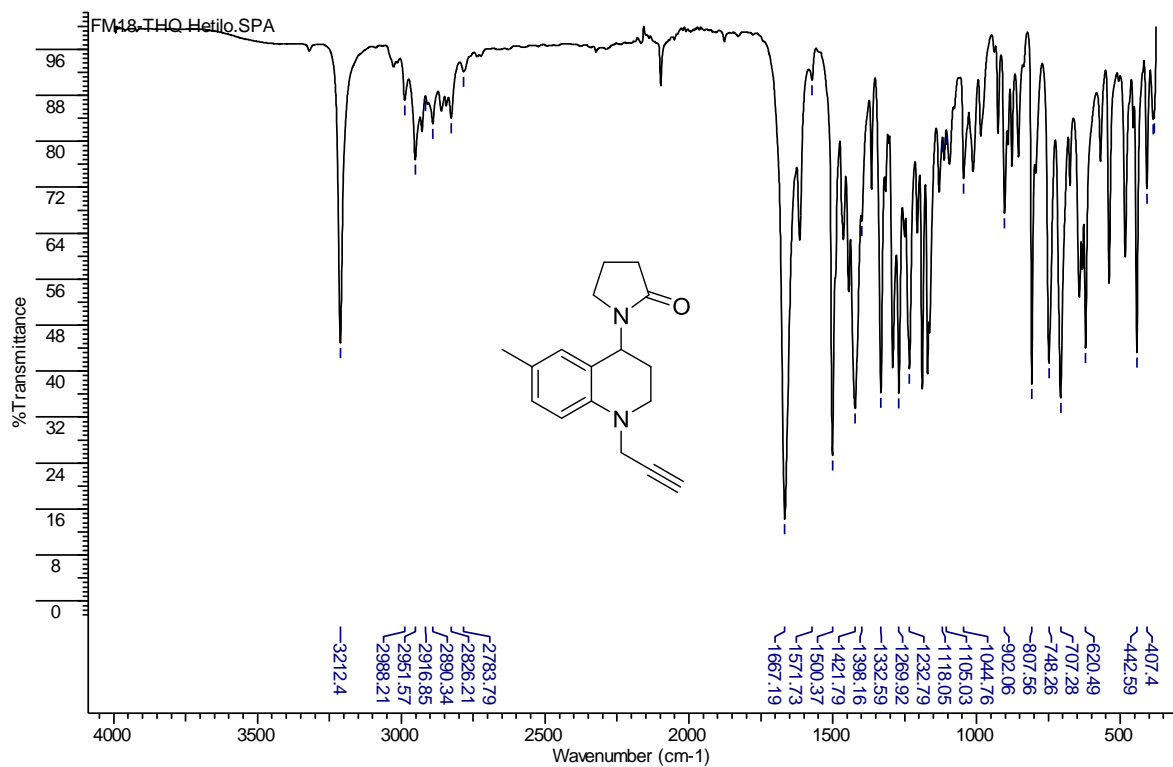


ANEXO c.6. Espectro HSQC

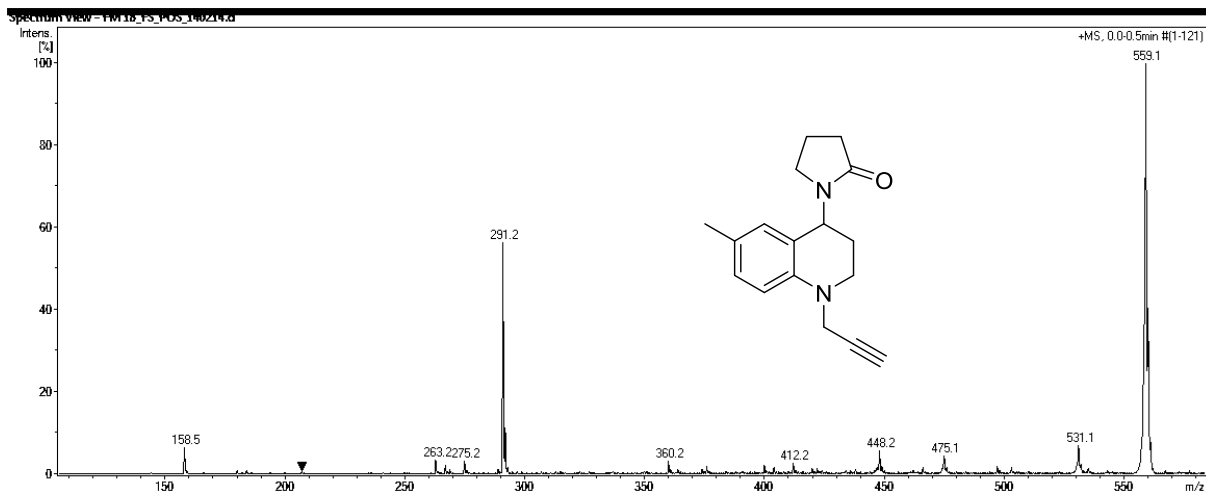


ANEXO D. Espectro de IR, ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, ^1H , ^1H -COSY y HSQC de la *N*-propargil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. **8.**

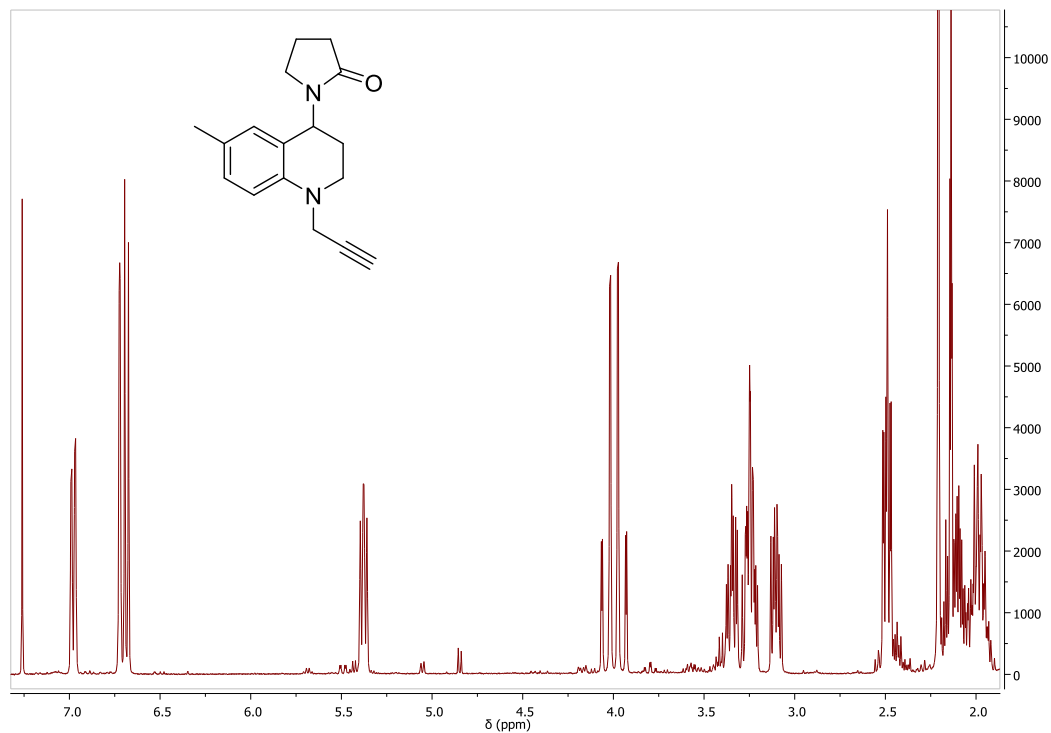
ANEXO d.1. Espectro IR



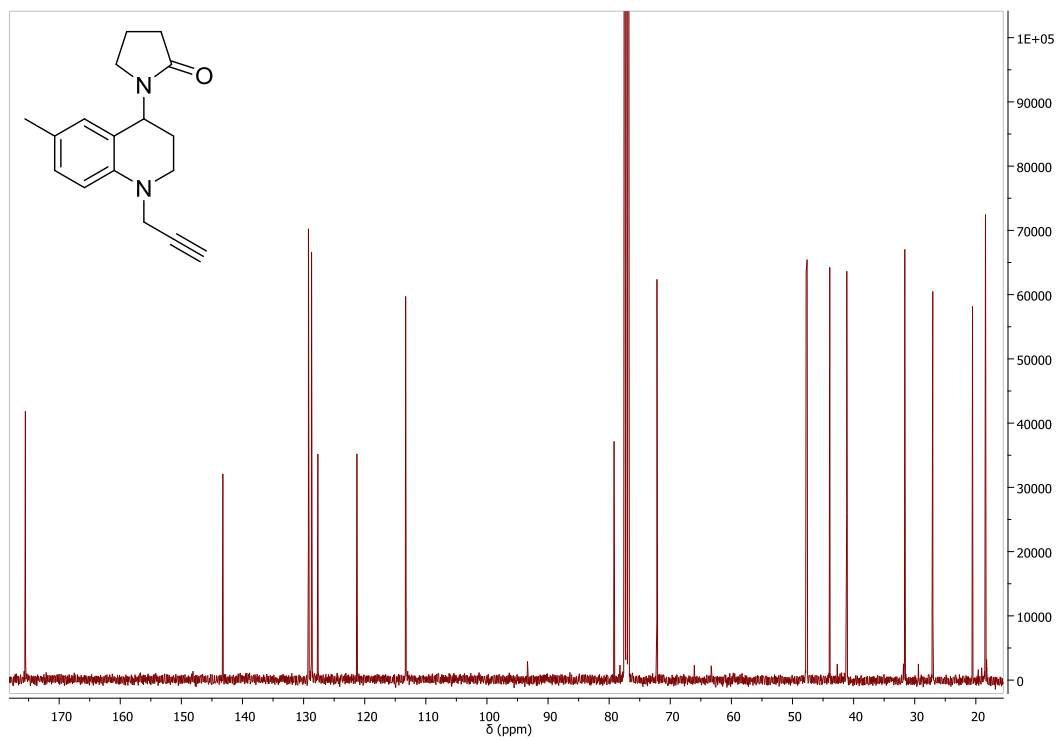
ANEXO d.2. Espectro ESI-MS



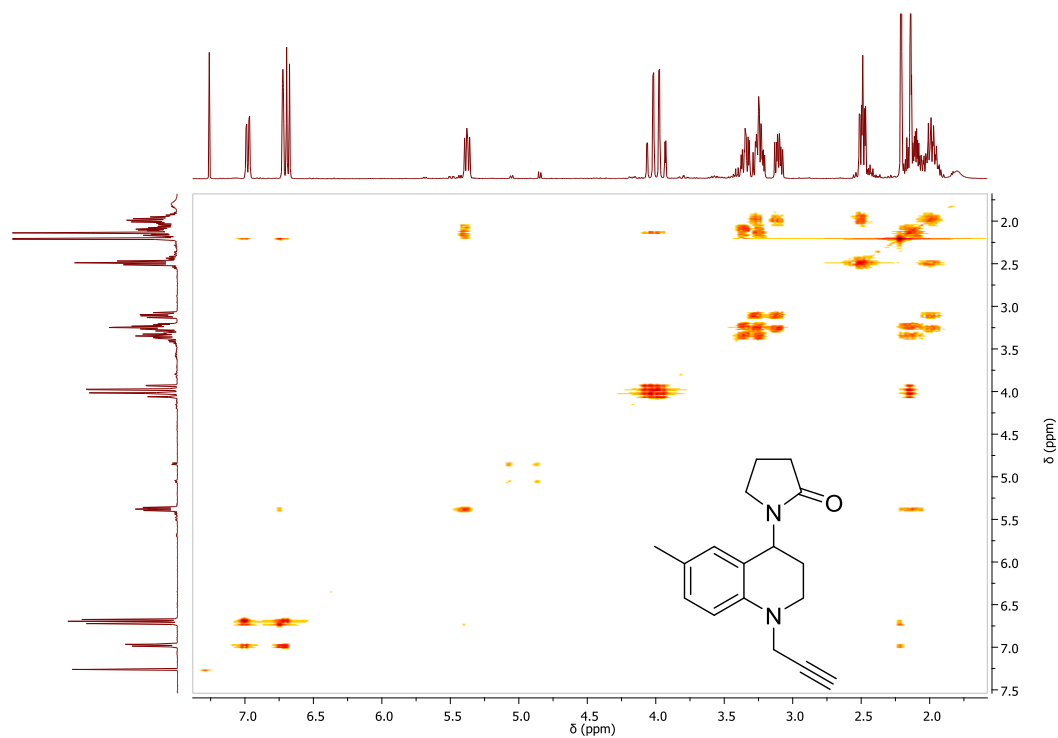
ANEXO d.3. Espectro ^1H -RMN.



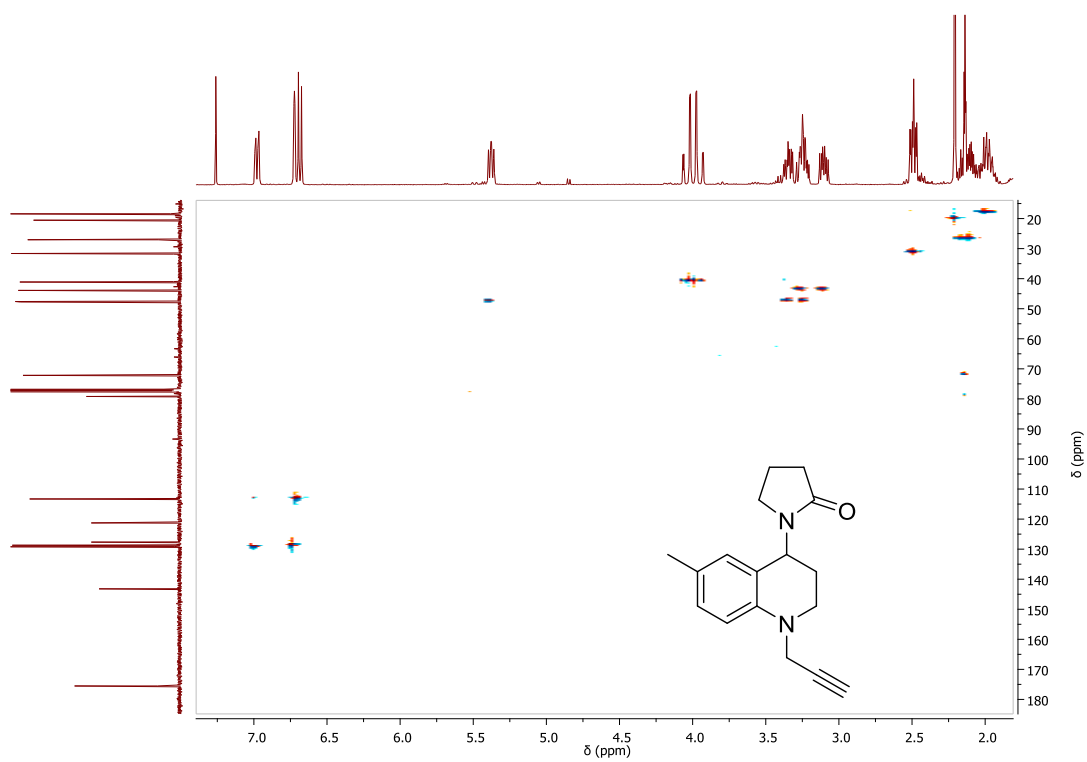
ANEXO d.4. Espectro ^{13}C -RMN.



ANEXO d.5. Espectro ^1H , ^1H -COSY

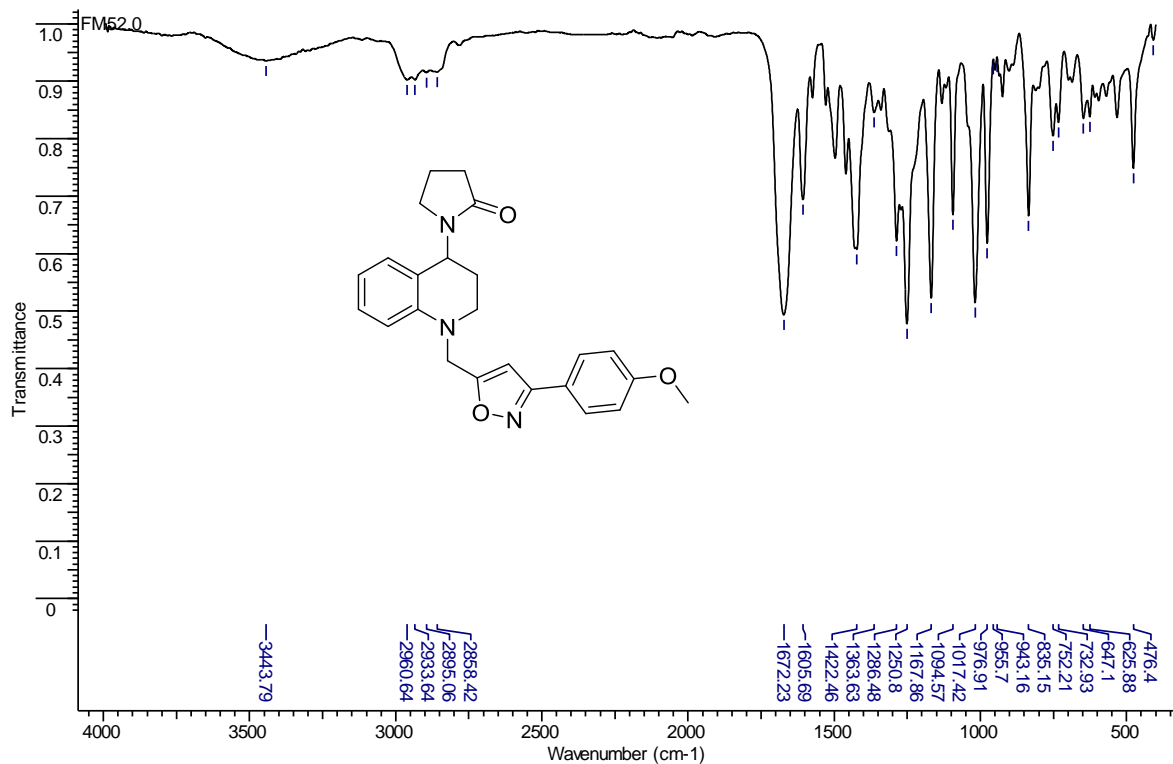


ANEXO d.6. Espectro HSQC

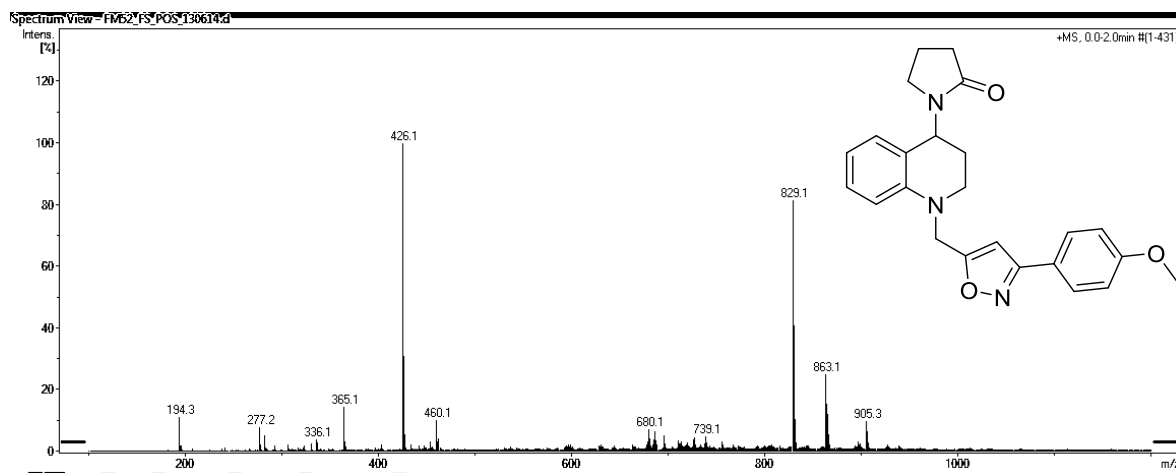


ANEXO E. Espectro de IR, ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, ^1H , ^1H -COSY y HSQC del 3-(4-metoxifenil)-5-((4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'*H*)-il)metil)isoxazol. **14**

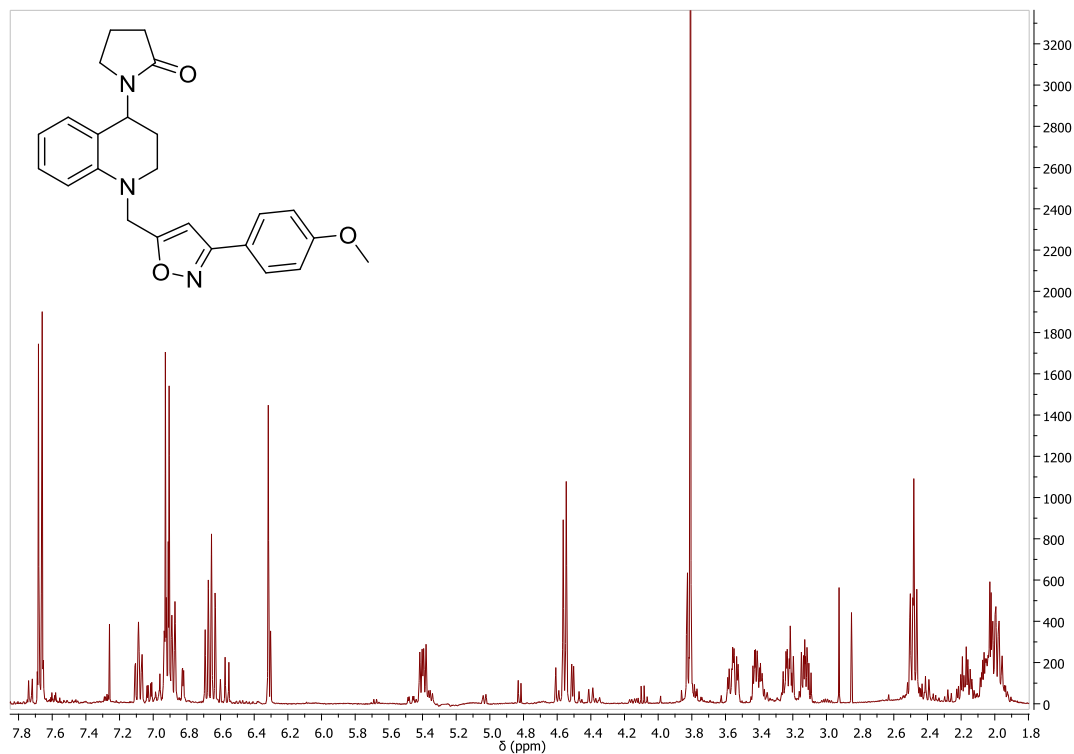
ANEXO e.1. Espectro de IR



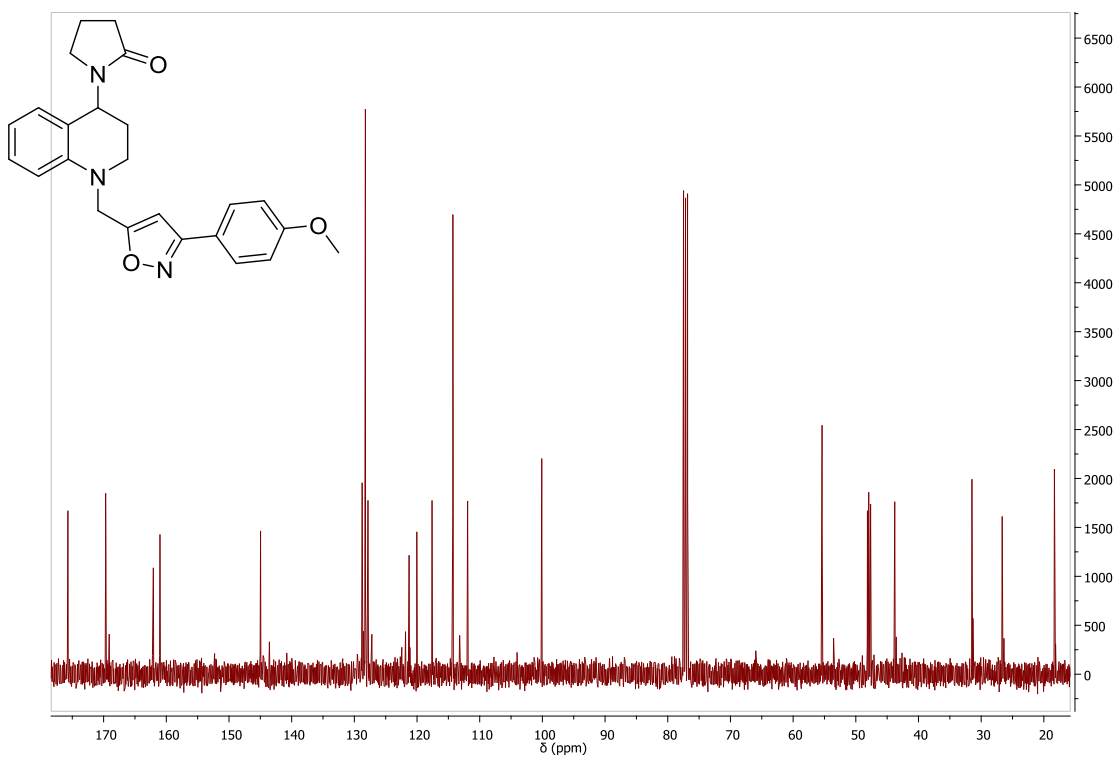
ANEXO e.2. Espectro ESI-MS



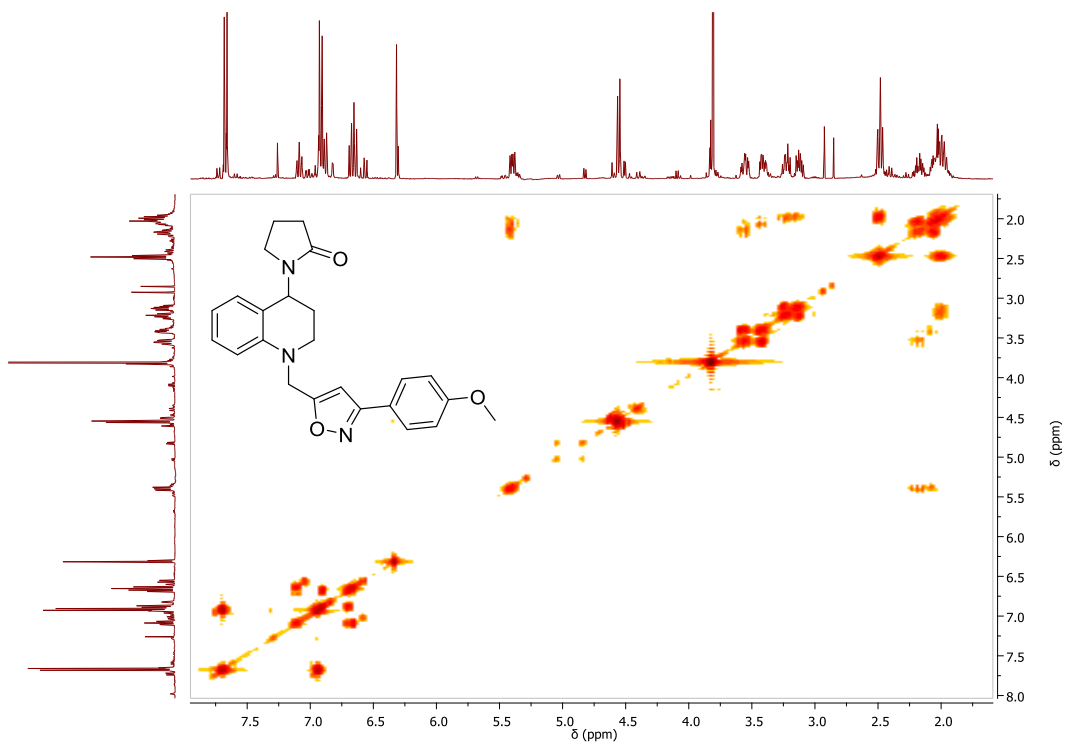
ANEXO e.3. Espectro ^1H -RMN.



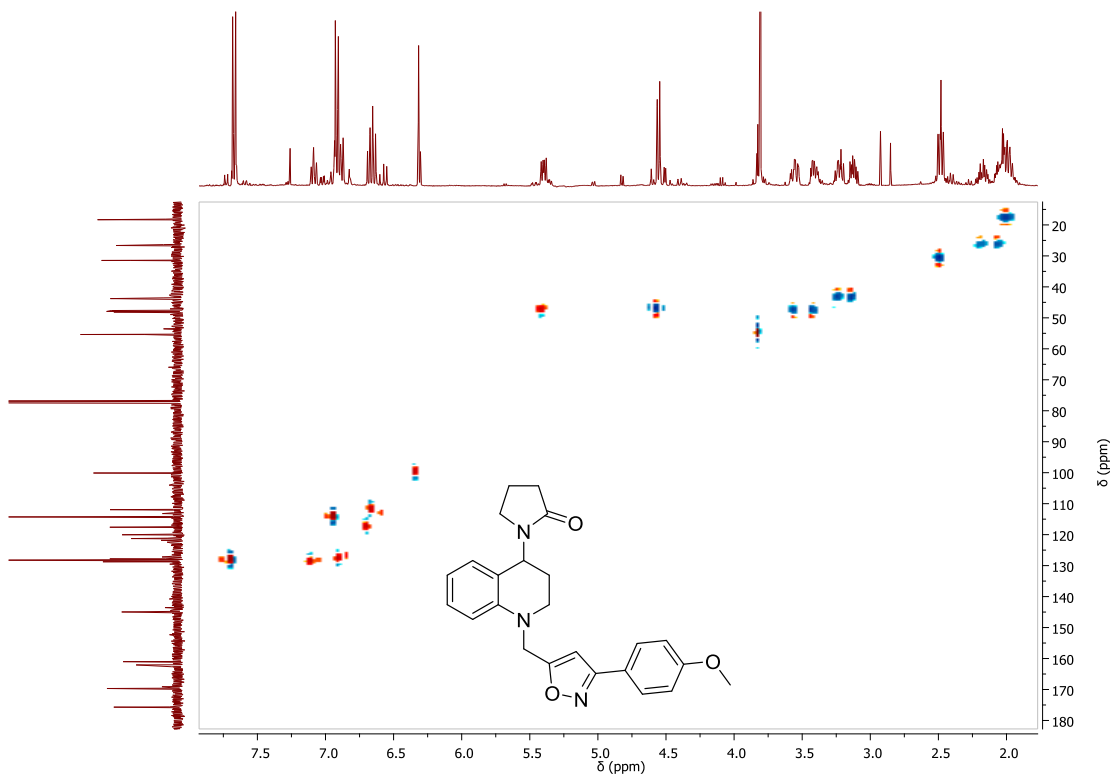
ANEXO e.4. Espectro ^{13}C -RMN.



ANEXO e.5. Espectro ^1H , ^1H -COSY

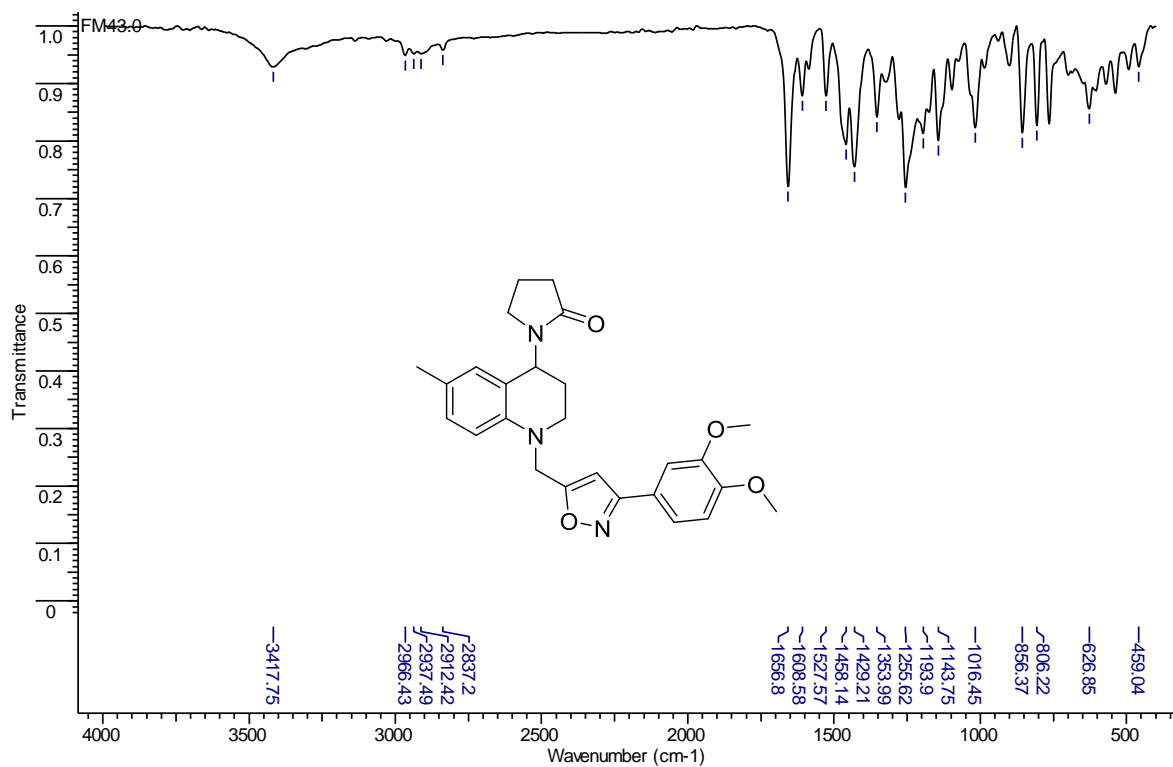


ANEXO e.6. Espectro HSQC.

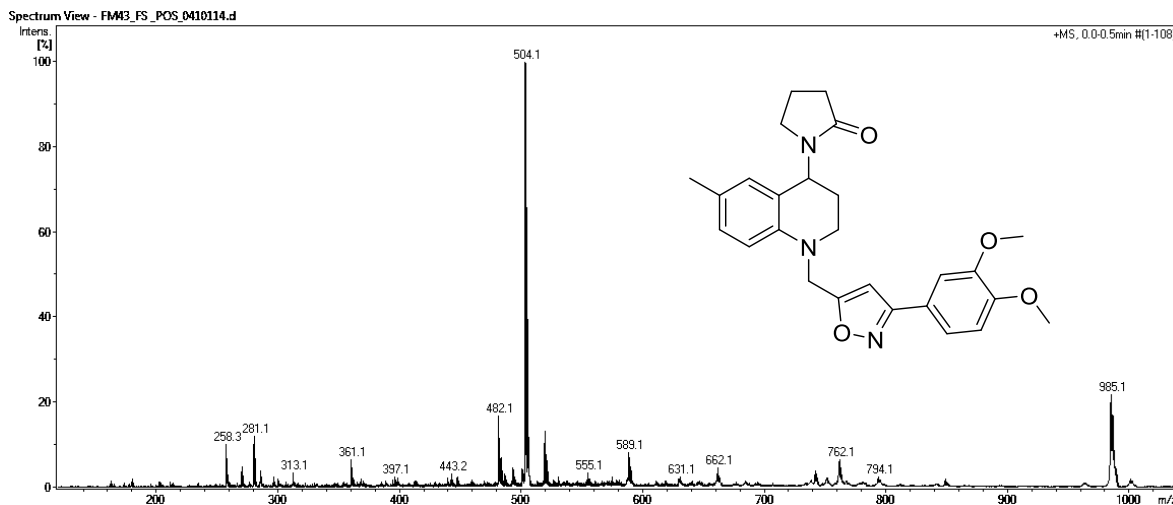


ANEXO F. Espectro de IR, ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, ^1H , ^1H -COSY, HSQC y HMBC, del 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-((6'-metil-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'*H*)-il)metil)isoxazol **19**

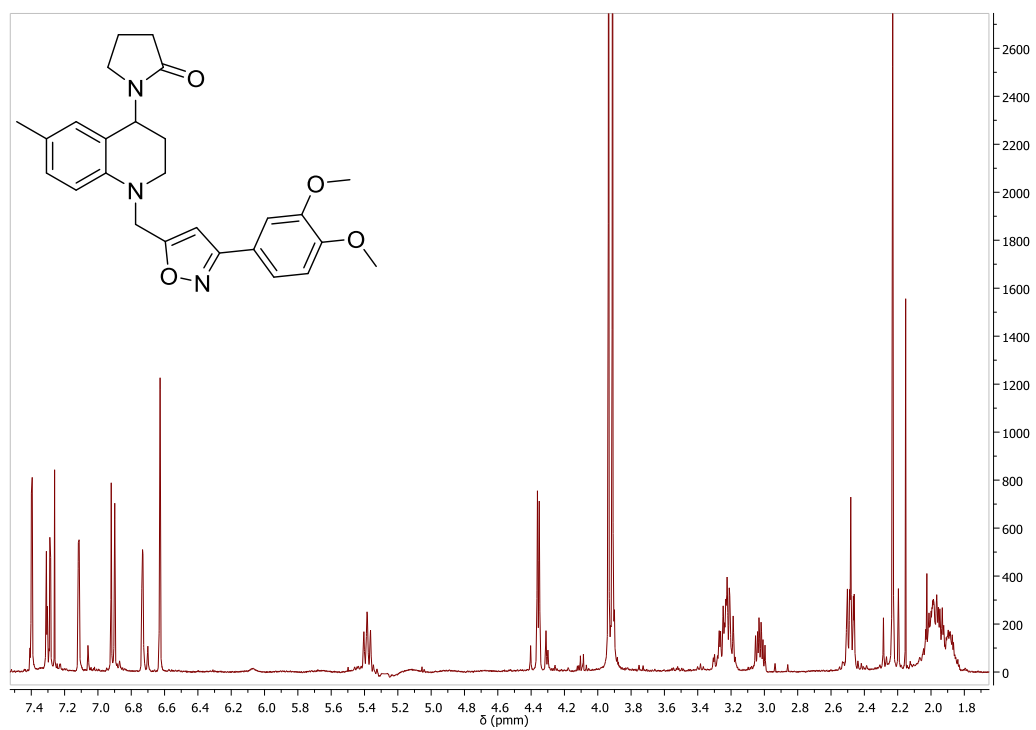
ANEXO f.1. Espectro de IR



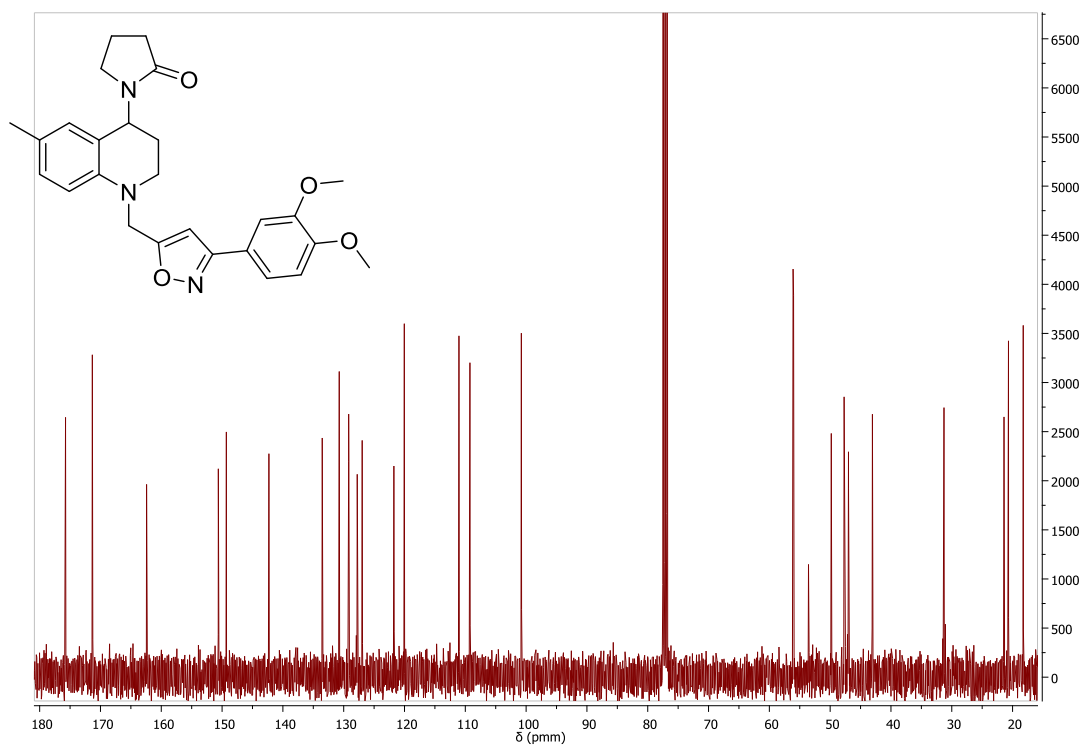
ANEXO f.2. Espectro de ESI-MS



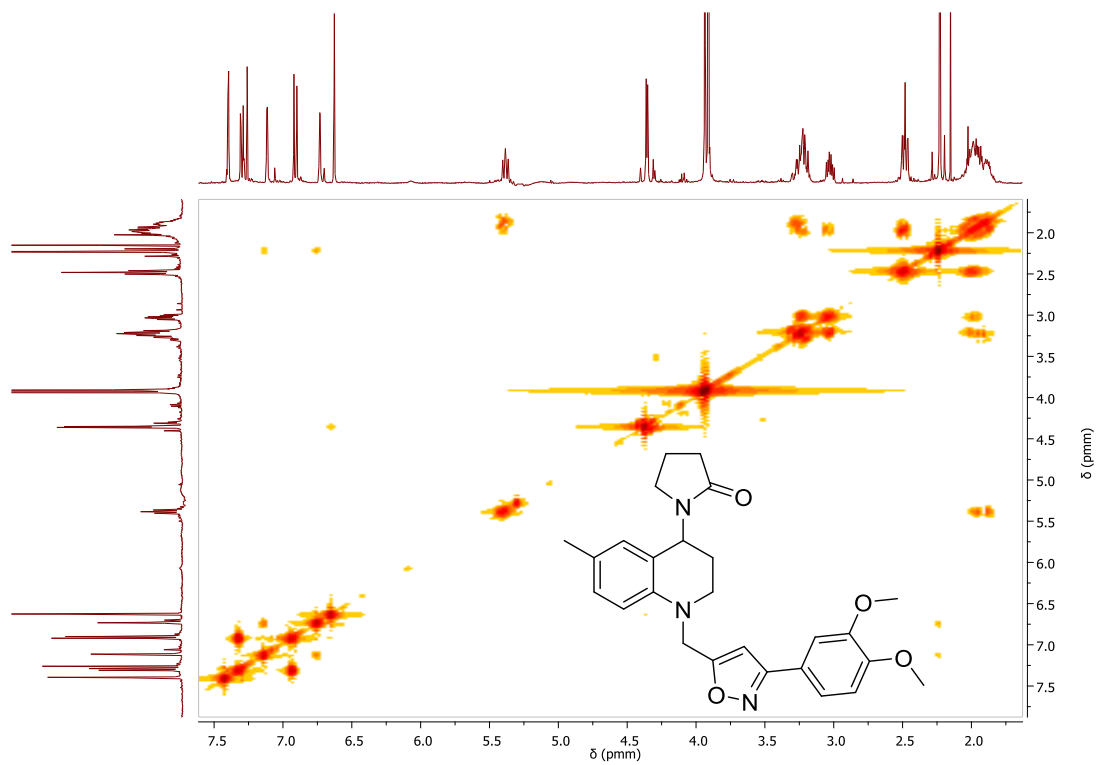
ANEXO f.3. Espectro ^1H -RMN



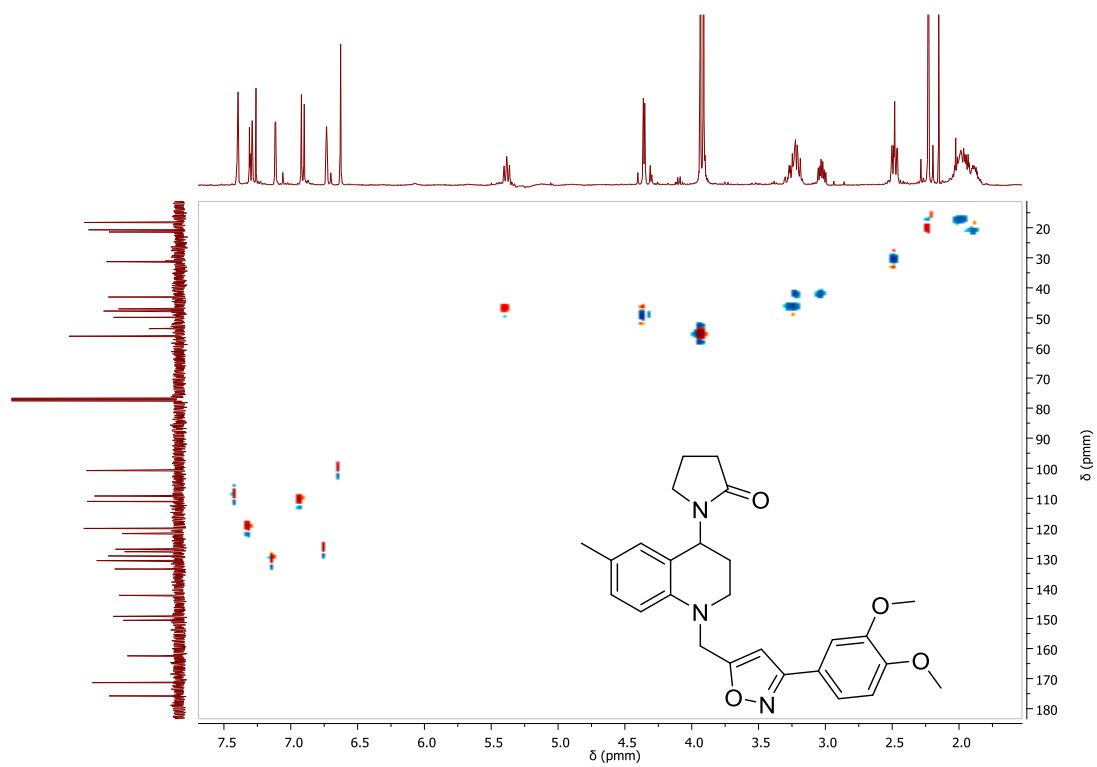
ANEXO f.4. Espectro ^{13}C -RMN



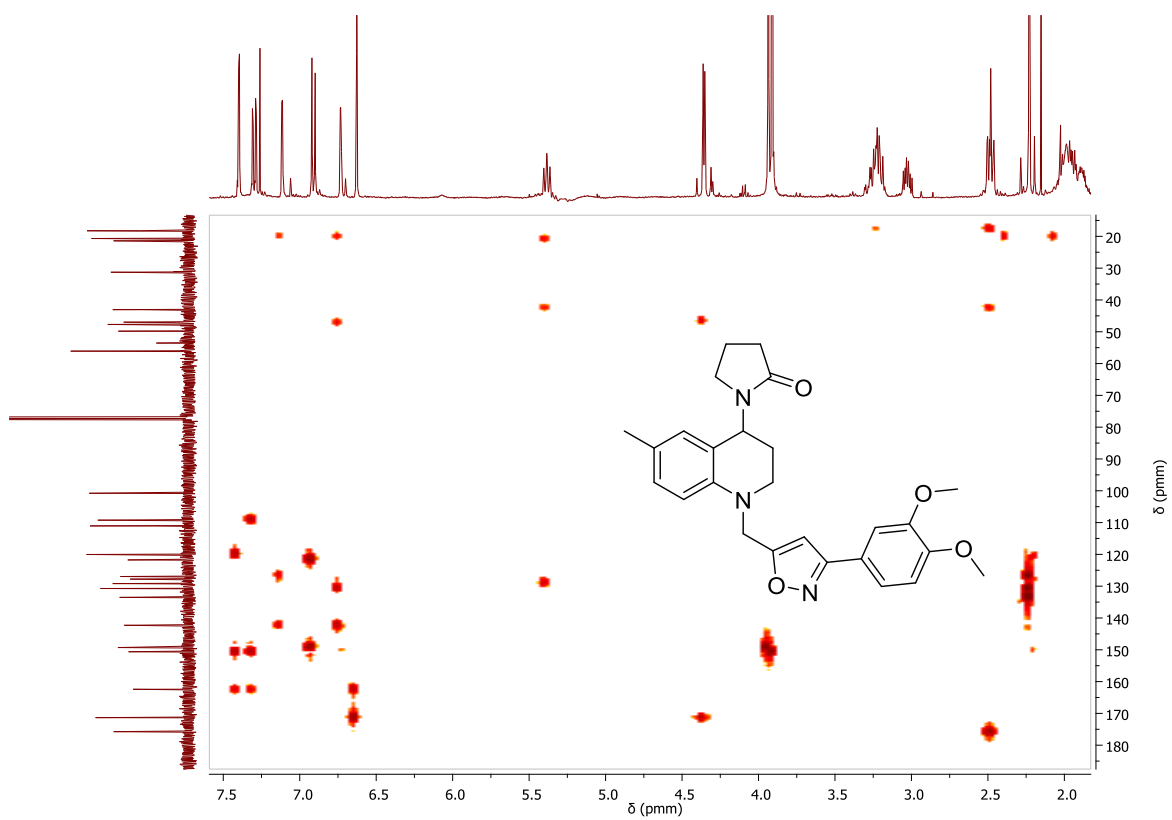
ANEXO f.5. Espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY



ANEXO f.5. Espectro HSQC

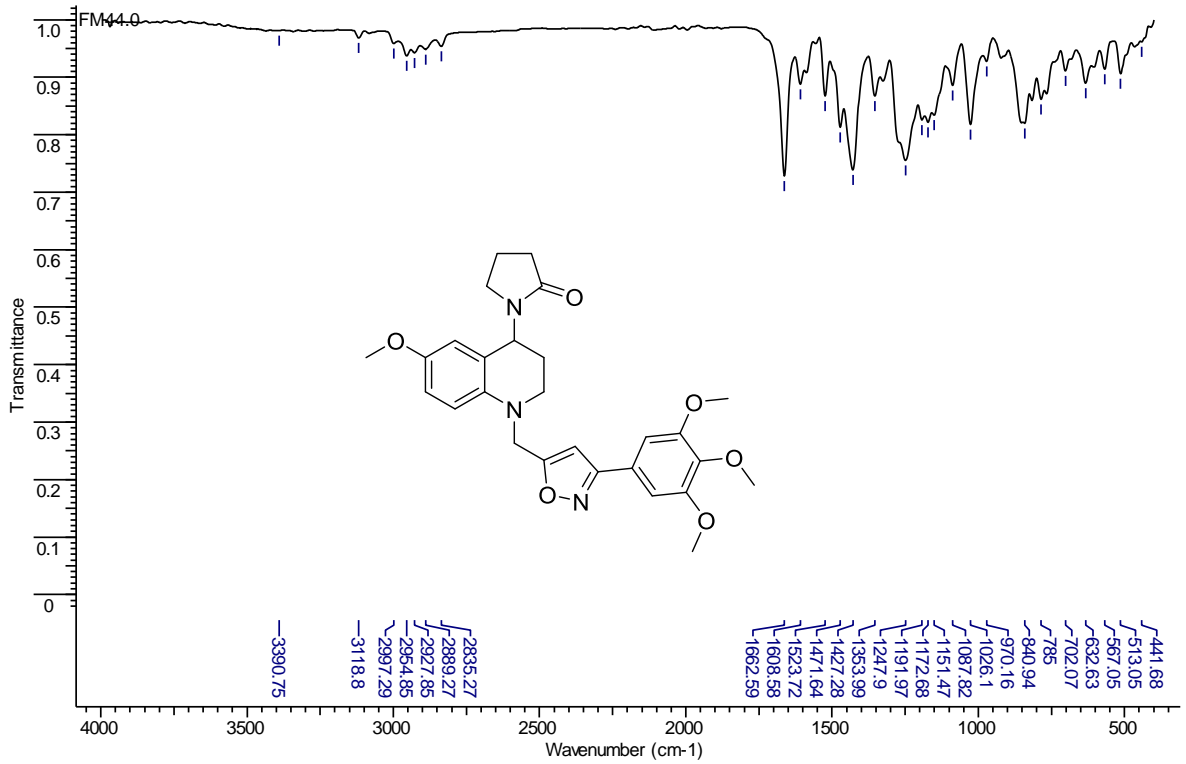


ANEXO f.6. Espectro HMBC

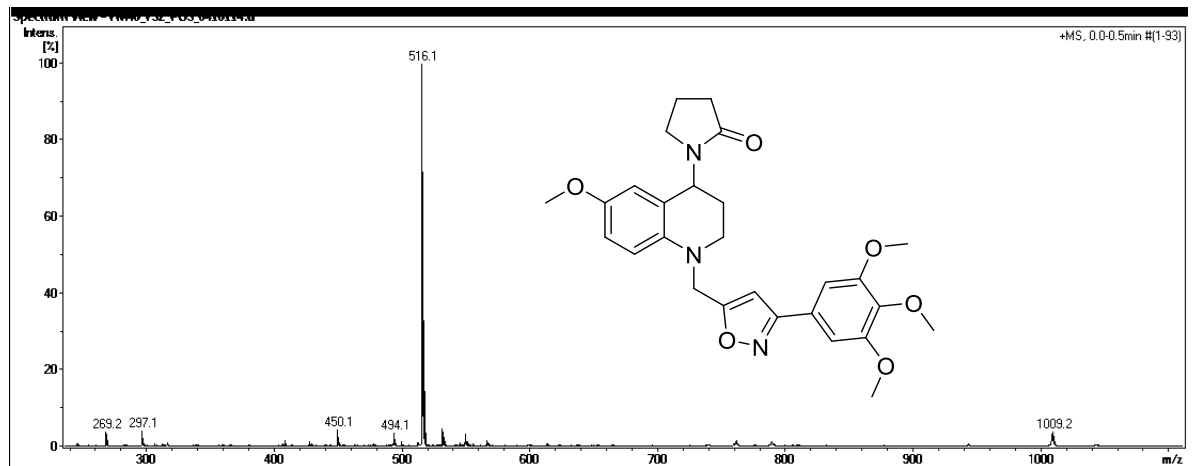


ANEXO G. Espectro de IR, ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, ^1H , ^1H -COSY y HSQC del 5-((6-metoxi-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'*H*)-il)metil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)isoxazol. **24**

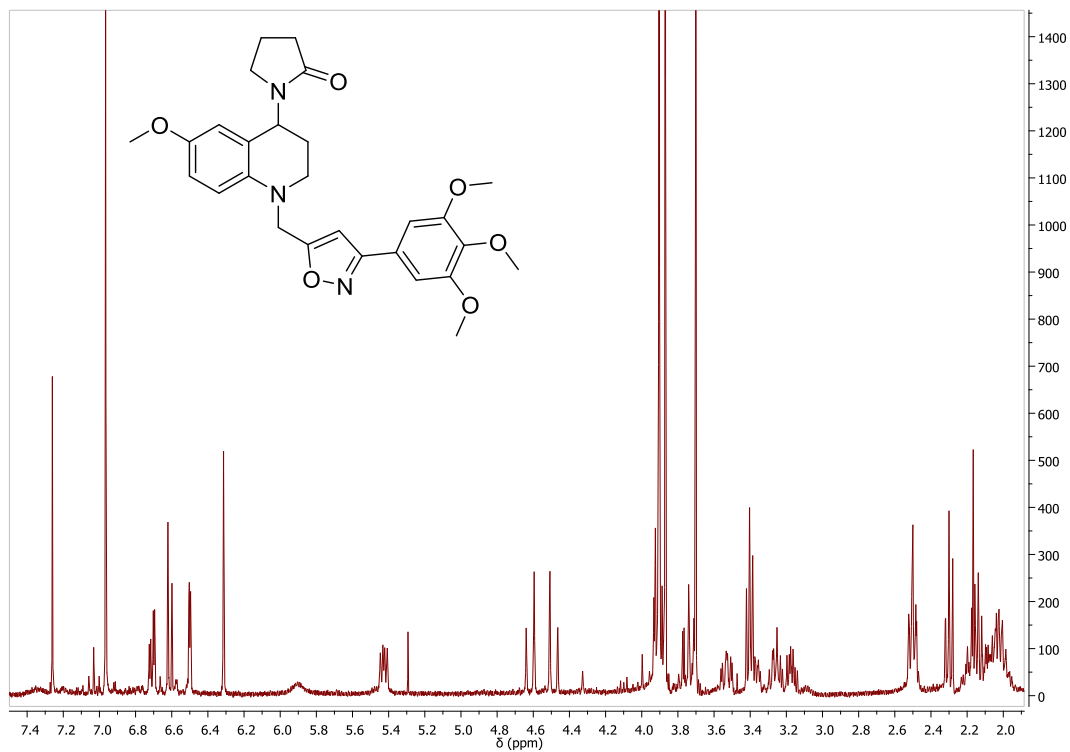
ANEXO g.1. Espectro de IR



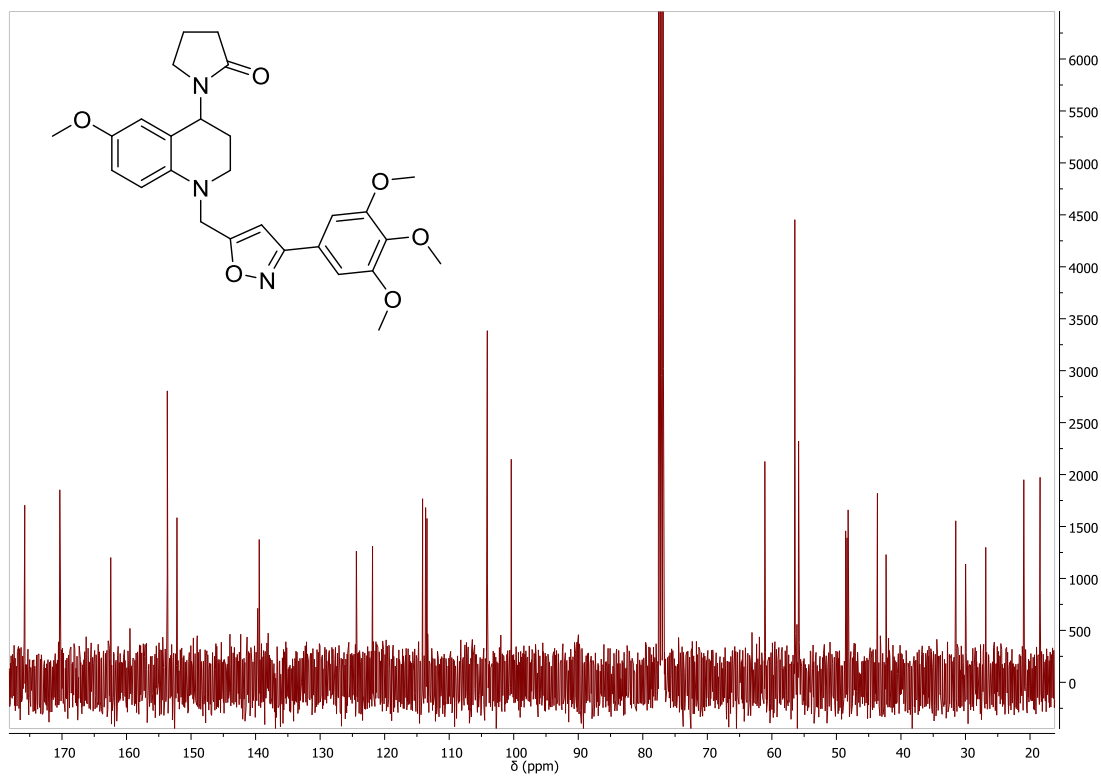
ANEXO g.2. Espectro ESI-MS



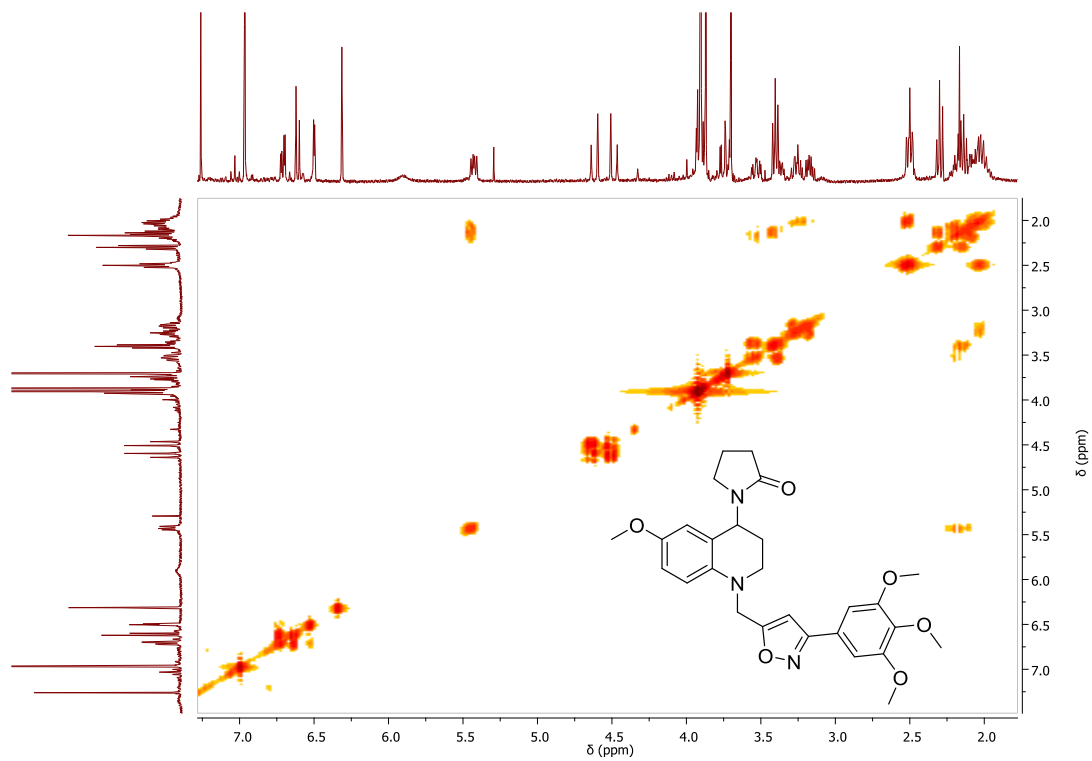
ANEXO g.3. Espectro ^1H -RMN



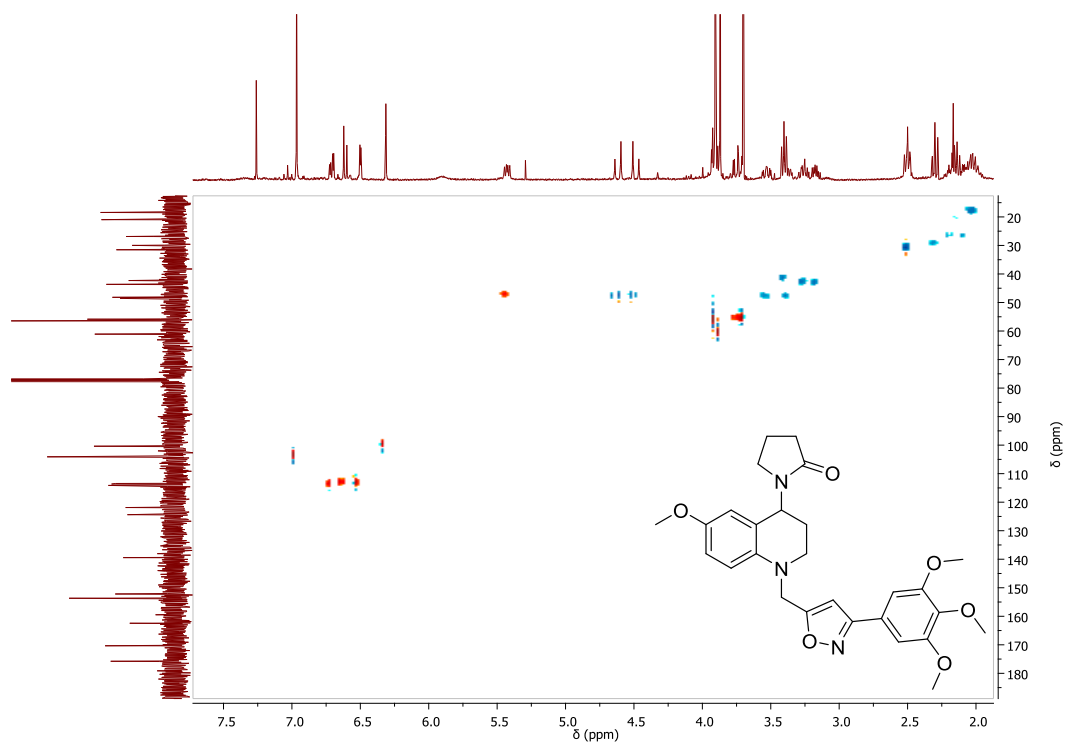
ANEXO g.4. Espectro ^{13}C -RMN



ANEXO g.5. Espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY

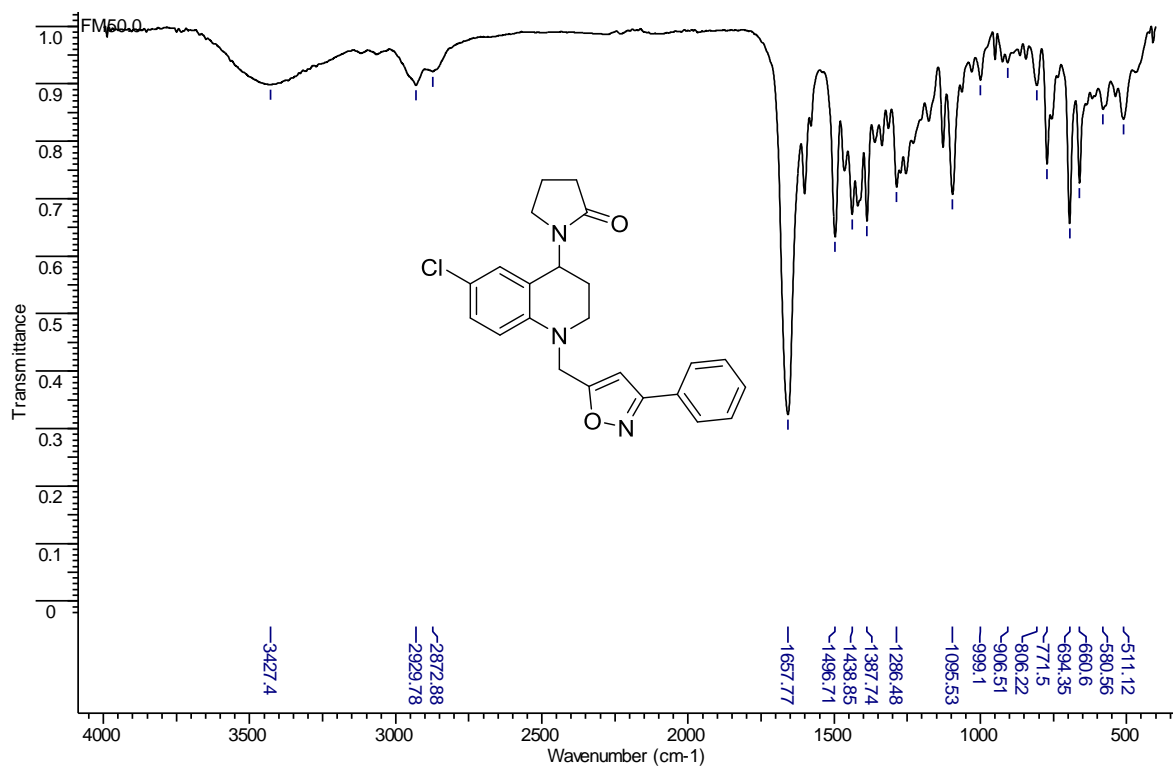


ANEXO g.6. Espectro HSQC

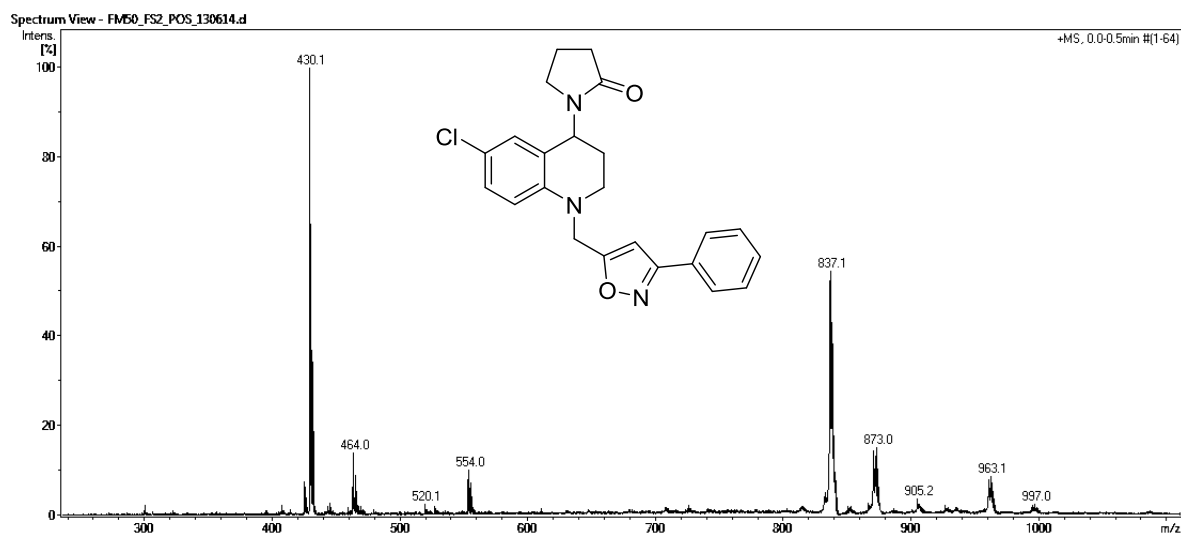


ANEXO H. Espectro de IR, ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, ^1H , ^1H -COSY y HSQC del 3-(fenil)-5-((6'-cloro-4'-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-3',4'-dihidroquinolin-1'(2'H)-il)metil)isoxazol. (**22**)

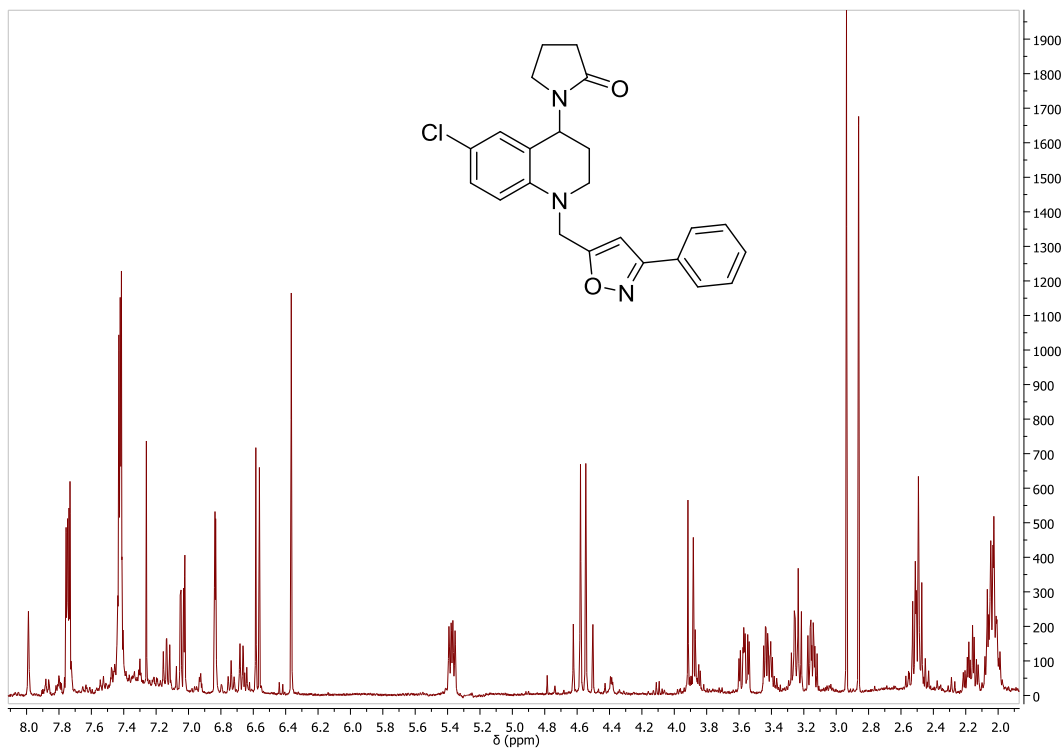
ANEXO h.1. Espectro de IR



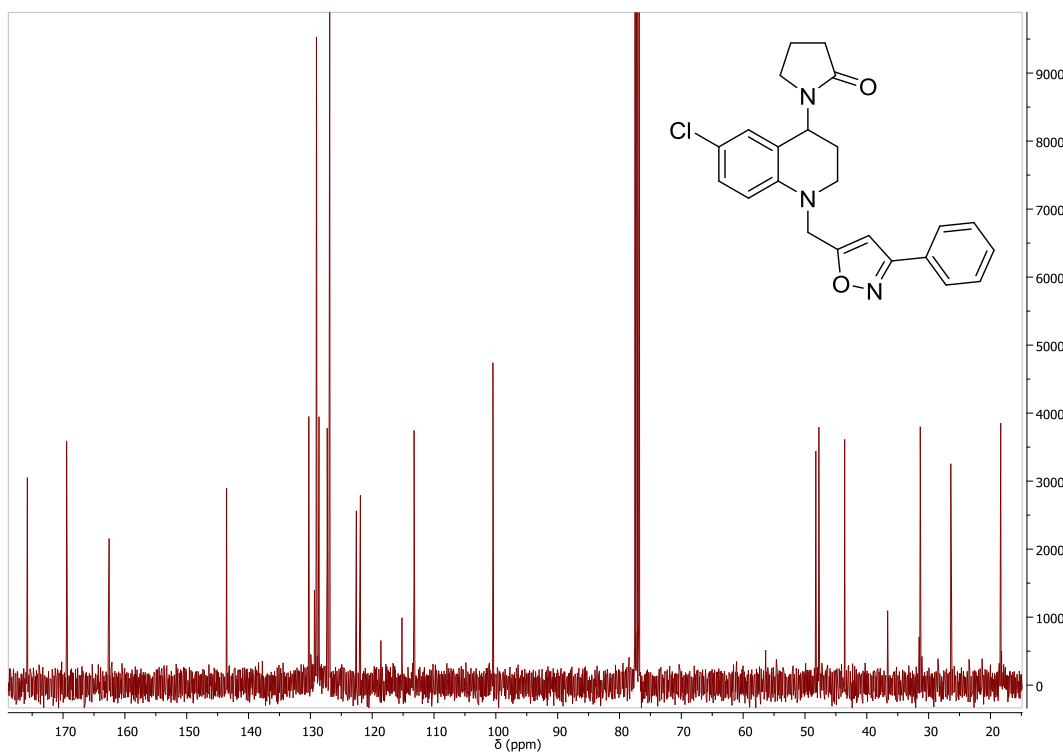
ANEXO h.2. Espectro ESI-MS



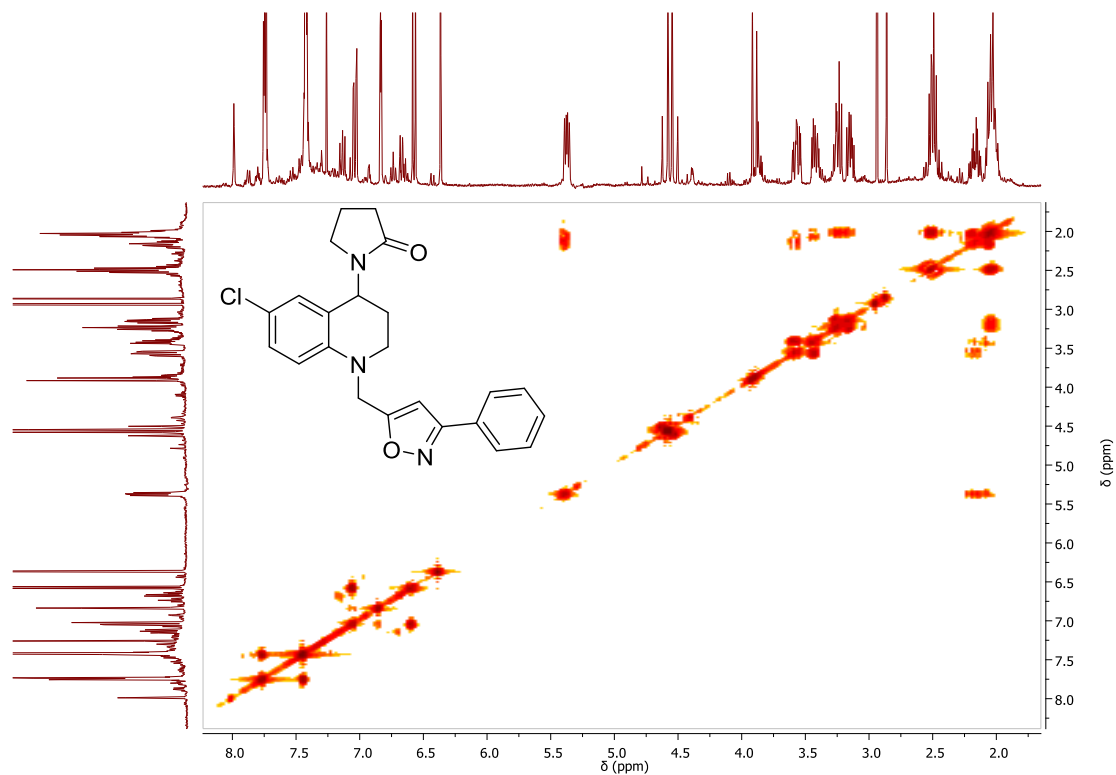
ANEXO h.3. Espectro, ^1H -RMN.



ANEXO h.4. Espectro ^{13}C -RMN



ANEXO h.5. Espectro ^1H , ^1H -COSY



ANEXO h.6. Espectro HSQC

