

PREPARACIÓN DE NUEVAS *N*-ARILCINNAMAMIDAS Y SU TRANSFORMACIÓN  
HACIA LAS 4-ARIL-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-2-ONAS A TRAVÉS DE UNA REACCIÓN  
DE HIDROARILACIÓN Y SU ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE  
RAYOS X.

*Por:*

**Carlos Eduardo Rondón Flórez**

*Director:*

**Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc.**

*Co-director:*

**Carlos Eduardo Puerto Galvis, BSc, MSc.**



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA  
BUCARAMANGA  
2015

PREPARACIÓN DE NUEVAS *N*-ARILCINNAMAMIDAS Y SU TRANSFORMACIÓN  
HACIA LAS 4-ARIL-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-2-ONAS A TRAVÉS DE UNA REACCIÓN  
DE HIDROARILACIÓN Y SU ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE  
RAYOS X.

*Por:*

**Carlos Eduardo Rondón Flórez**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico**



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA  
BUCARAMANGA  
2015

Carlos Eduardo Rondón Flórez

## **DEDICATORIA**

*Quisiera dedicar este trabajo a Dios, quien siempre me ha proporcionado todo lo que necesito y me ha rodeado de extraordinarios seres humanos de los cuales he aprendido enormemente durante mi vida.*

*A mí, porque con mi esfuerzo y dedicación he demostrado que todo sueño o anhelo que haya se puede cumplir desde que se tenga la plena convicción y entrega en conseguirlo.*

*A mi madre y mis tías quienes siempre han estado en todo momento generándome su apoyo en los diferentes ámbitos de mi vida.*

*A mis hermanos quienes desde niño me han guiado y acompañado en la travesía de la vida.*

## AGRADECIMIENTOS

*Doy gracias a Dios a la vida y a todos los maestros que estuvieron junto a mí en este proceso de formación que emprendí para llevar acabo la realización de mis proyectos.*

*Doy gracias a mi madre, a mis tías Briceida, Mery, Elsa, Nazareth, y a mi abuelo porque siempre me apoyaron en todo este proceso, y gracias a su apoyo incondicional y consejos logré superar todas las dificultades que se me presentaron.*

*A mis hermanos Andrés, Nathalia y Sandra por guiarme y ayudarme en todo lo que necesité, todo esto hizo posible alcanzar las metas propuestas más fácilmente.*

*A la profesora Jazmina Rangel, porque con ella aprendí el amor por la Química y a través de ella decidí emprender este largo y duro viaje.*

*A la profesora Rosa Claudia López quien generó en mi las bases fundamentales de Química, y fueron éstas los pilares a través de los cuales fui construyendo todo el complejo laberinto e interconexiones neuronales en todo lo que significa la Química, gracias a ello he aprendido a servir a otras personas y perder la timidez.*

*A la profesora Maricel Ardila quien al darme unas bases excepcionales de cálculo, en toda mi carrera disfruté del fascinante mundo de las matemáticas, que luego se fue convirtiendo en una interconexión con otras áreas, la Física, la Fisicoquímica y la Química Cuántica con la cual quede fascinado y por medio de la cual comprendí lo maravilloso que es el mundo subatómico.*

*Al profesor Vladimir Kouznetsov por guiarme en este camino y permitirme hacer sus ideas tangibles y traerlas a la realidad, el cual es un ser humano maravilloso y extraordinario científico.*

*Al profesor José Antonio Henao, por guiarme y enseñarme el fascinante campo de la cristalografía, y como a través de la Difracción de Rayos X llevar a cabo la caracterización estructural de las moléculas sintetizadas.*

*A la profesora Elena Stashenko, quien es una maravillosa pedagoga y guía, de la cual aprendí mucho y quien altruistamente me permitió hacer parte de la caracterización estructural de las moléculas sintetizadas.*

*A Carlos Eduardo Puerto por sus innumerables consejos, aportes invaluable, compañía y apoyo en todo el desarrollo de mi proyecto de grado. Con él aprendí la importancia de los mecanismos de reacción y como aplicarlos a la síntesis orgánica en la realidad.*

*A Karime Luna porque con sus chistes me alegraba todas las mañanas y hacia los días más llevaderos, así mismo aprendí mucho bajo su dirección en la Química del Petróleo.*

*A Diego Mercan, porque por mucho tiempo trabajamos los dos en el laboratorio y aprendí disciplina, mayor entrega y pasión por lo que hacemos.*

*A William García, porque en la última etapa de mi proyecto de grado fue mi compañía en el laboratorio y gracias a sus charlas y actividades sociales hicieron más ameno los días de trabajo.*

*A Kheila Silgado, por su compañía por tantos años, es un ser humano muy especial del cual aprendí extraordinarias cosas y con la cual siempre me supe complementar en todos los sentidos, académico, laboral y en su momento amoroso, gracias por seguirme y apoyarme en mis sueños en la Química Orgánica, por darme fuerzas y consejos en los momentos más difíciles y porque fue mi compañía al salir del Camilo Torres a altas horas de la noche o iniciando la madrugada, luego de extenuantes jornadas de trabajo en el laboratorio.*

*A Luis Carlos, Alba, Andrea, Paola, Mayra y Jesica, por luchar y estar en tantos momentos cruciales, su compañía a lo largo de las diferentes materias, y en las largas noches y madrugadas hizo posible que todo esto fuera más fácil y llevadero.*

*Y finalmente luego de todo este proceso puedo decir que en estos momentos tengo esa mirada magistral de Dios desde el cielo hacia la tierra, en donde puedo observar y ver con claridad todo el complejo y gran laberinto que posee la Química y todo lo que en ella se encierra.*

## TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>18</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>20</b>
2.1. Fitoalexinas y aventramidas	20
2.2. Importancia biológica de las aventranamidas y sus análogos	22
2.3. Reacción de amidación: Mecanismo, aplicación sintética y catalizadores	24
2.3.1 Reacción de amidación utilizando ácido bórico como catalizador	25
2.4. Importancia biológica de las 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas y sus análogos	27
2.5. Reacciones de hidroarilación y Friedel-crafts intramoleculares: Mecanismos, catalizadores y aplicación sintética	30
2.5.1. Reacción de hidroarilación utilizando ácido tríflico como catalizador	35
2.6 Estereoquímica de las aventranamidas y análogos. Importancia de estudios estructurales por Difracción de Rayos X.	36
2.6.1 Importancia estereoquímica de las 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas	36
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>38</b>
<b>4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO</b>	<b>40</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>41</b>
5.1. Objetivo general	41
5.2. Objetivos específicos	41
<b>6. DISEÑO EXPERIMENTAL</b>	<b>42</b>
6.1. Parte Experimental	42
6.2. Procedimiento general para síntesis de <i>N</i> -arilcinnamamidas	42
6.3. Procedimiento general para síntesis de 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas	43
6.4. Determinación Estructural por Datos de Difracción de Polvo	44
6.4.1 Recopilación de datos de polvo	44
<b>7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>45</b>
7.1 Síntesis de <i>N</i> -arilcinnamamidas (4a-4h)	45
7.2 Síntesis de 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas (5a-5h)	48

<b>7.3 Elucidación de la estructura cristalina de los compuestos 4h y 5h por Difracción de Rayos X en Polvo</b>	<b>51</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>61</b>
<b>REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>62</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>70</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>77</b>

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Estructura de las aventranamidas <b>1a-f</b> y su fuente natural, <i>Avena sativa</i> .	18
<b>Figura 2.</b> Diversidad estructural de las fitoalexinas.	20
<b>Figura 3.</b> Retrosíntesis de la aventranamida <b>1a</b> (AvA).	21
<b>Figura 4.</b> Estructura de algunos agentes antimetabólicos y anticancerígenos.	22
<b>Figura 5.</b> Alcaloides naturales con fragmentos estructurales de 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas.	28
<b>Figura 6.</b> Estructura de 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas y análogos con actividad anticancerígena	29
<b>Figura 7.</b> Estructura de 3,4-dihidroquinolin-2-onas y análogos con actividad anticancerígena	29
<b>Figura 8.</b> Estructuras moleculares que se pueden obtener por hidroarilación.	32
<b>Figura 9.</b> Hidroarilación vs reacción de Heck.	33
<b>Figura 10.</b> Proyecciones de Fischer para los estereoisómeros del gliceraldehído y la serina.	36
<b>Figura 11.</b> Patrón de difracción de rayos X en polvo de <i>N</i> -(4-(trifluorometil)fenil)cinnamamida ( <b>4h</b> ).	51
<b>Figura 12.</b> Patrón de difracción de rayos X en polvo de 4-aril-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2-ona ( <b>5h</b> ).	52

## LISTA DE ESQUEMAS

	Pag.
<b>Esquema 1.</b> : Reacción catalizada para la formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas.	25
<b>Esquema 2.</b> Reacción de formación de amidas a partir ácidos carboxílicos y trisdialquilaminoboranos.	26
<b>Esquema 3.</b> Mecanismo de amidación utilizando ácido bórico como catalizador.	27
<b>Esquema 4.</b> Hidroarilación intramolecular e intermolecular.	31
<b>Esquema 5.</b> Mecanismo Hidroarilacion Fujiwara por activación C-H.	31
<b>Esquema 6.</b> Hidroarilación del ácido <i>p</i> -metoxicinámico y 3,4,5-trimetoxifenol.	32
<b>Esquema 7.</b> Protocolos desarrollados para promover la hidroarilación con C=C y C≡C.	34
<b>Esquema 8.</b> Síntesis de 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas catalizada por Sm(OTf) <sub>3</sub> .	34
<b>Esquema 9.</b> Mecanismo de reacción de hidroarilación catalizada por ácido tríflico.	35
<b>Esquema 10.</b> Obtención de las <i>N</i> -arilcinnamamidas.	43
<b>Esquema 11.</b> Obtención de 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas.	43
<b>Esquema 12.</b> Preparación de <i>N</i> -bencil o <i>N</i> -(2-furilmetil) cinamamidas sustituidas utilizando ácido bórico.	45
<b>Esquema 13.</b> Preparación de <i>N</i> -arilcinnamamidas a partir de ácido cinámico y anilinas	46
<b>Esquema 14.</b> Preparación de 4-aril-3-bromo-3,4-dihidroquinolin-2-onas a partir de <i>N</i> -arilcinnamamidas	48
<b>Esquema 15.</b> Preparación de 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas a partir de <i>N</i> -arilcinnamamidas	49

## LISTA DE TABLAS

	Pag.
<b>Tabla 1.</b> Ensayos de Amidación de ácido cinámico con anilinas	46
<b>Tabla 2:</b> Ensayos de Amidación de cloruro de cinamoílo con anilina.	47
<b>Tabla 3.</b> Ensayos de halo-hidroarilación de <i>N</i> -arilcinnamamidas	48
<b>Tabla 4.</b> Ensayos de hidroarilación de <i>N</i> -arilcinnamamidas.	49
<b>Tabla 5.</b> Ensayos de hidroarilación de <i>N</i> -arilcinnamamidas utilizando ácido tríflico	50
<b>Tabla 6.</b> Datos de difracción de rayos X en polvo de <i>N</i> -(4-(trifluorometil) fenil)cinnamamida ( <b>4h</b> ).	52
<b>Tabla 7.</b> Datos de difracción de rayos X en polvo de 4-aril-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2-ona ( <b>5h</b> )	56
<b>Tabla 8.</b> Datos Estructura cristalina der <i>N</i> -(4-(trifluorometil) fenil) cinnamamida ( <b>4h</b> ) y 4-aril-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2-ona ( <b>5h</b> )	60

## LISTA DE ANEXOS

	Pag.
<b>Anexo A.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>4a.</b>	<b>78</b>
<b>Anexo B.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>4b.</b>	<b>82</b>
<b>Anexo C.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>4c.</b>	<b>85</b>
<b>Anexo D.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>4d.</b>	<b>88</b>
<b>Anexo E.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>4e.</b>	<b>91</b>
<b>Anexo F.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>4f.</b>	<b>94</b>
<b>Anexo G.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>4g.</b>	<b>97</b>
<b>Anexo H.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>4h.</b>	<b>100</b>
<b>Anexo I.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5a.</b>	<b>104</b>
<b>Anexo J.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5b.</b>	<b>107</b>
<b>Anexo K.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5c.</b>	<b>110</b>
<b>Anexo L.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5d.</b>	<b>112</b>
<b>Anexo M.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5e.</b>	<b>115</b>
<b>Anexo N.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5f.</b>	<b>117</b>
<b>Anexo O.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5g.</b>	<b>120</b>
<b>Anexo P.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5h.</b>	<b>123</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>mg:</b>	Miligramo.
<b>Kg:</b>	Kilogramo.
<b>°C:</b>	Grados Celsius.
<b>h:</b>	Horas.
<b>atm:</b>	Atmósfera.
<b>t.a.:</b>	Temperatura ambiente.
<b>CCF:</b>	Cromatografía en capa fina
<b>IR:</b>	Espectroscopia Infrarroja.
<b>CG-MS:</b>	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas
<b>EM:</b>	Espectrometría de Masas
<b>R<sub>f</sub>:</b>	Factor de retención.
<b>v:</b>	Vibración.
<b>IE:</b>	Impacto de electrones.
<b>P.M.:</b>	Peso molecular.
<b>Ar:</b>	Arilo.
<b>t<sub>R</sub>:</b>	Tiempo de retención.
<b><sup>1</sup>H RMN:</b>	Resonancia Magnética Nuclear de protón.
<b><sup>13</sup>C RMN:</b>	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13.
<b>δ:</b>	Desplazamiento químico.
<b>s:</b>	Singlete.
<b>d:</b>	Doblete.
<b>dd:</b>	Doblete de doblete.
<b>m:</b>	Multiplete.
<b>pf:</b>	Punto de fusión.
<b>DEPT-135:</b>	Distortion less Enhancement by Polarization Transfer.
<b>Hz:</b>	Hertz.

<b><i>J</i></b> :	Constante de acoplamiento.
<b>mL</b> :	Mililitros.
<b>m/z</b> :	Relación masa carga.
<b>g</b>	Gramos
<b>mmol</b> :	Milimoles.
<b><math>M^+</math></b> :	Ión molecular.
<b>ppm</b> :	Partes por millón.
<b><math>cm^{-1}</math></b> :	Número de onda.

## RESUMEN

**TITULO: PREPARACIÓN DE NUEVAS N-ARILCINNAMAMIDAS Y SU TRANSFORMACIÓN HACIA LAS 4-ARIL-3,4-DIHIROQUINOLIN-2-ONAS A TRAVÉS DE UNA REACCIÓN DE HIDROARILACIÓN Y SU ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X.\***

**AUTOR: CARLOS EDUARDO RONDÓN FLÓREZ\*\***

**PALABRAS CLAVE:** cinamamidas, 2-quinolinonas, ciclación intramolecular, datos de difracción de rayos X de polvo.

### CONTENIDO:

Las amidas cíclicas representan una clase importante de *N*-heterociclos prevalentes en una miríada de productos naturales (Wang, *et al.*, 2015). En particular, 4-aril-2-quinolinonas con importantes propiedades terapéuticas (antiviral, antibióticas, anticancerígenas, y antihipertensivas) son el fragmento estructural clave en una serie de alcaloides naturales, compuestos biológicamente activos y productos farmacéuticos (Benoit, *et al.*, 2012).

Además, las amidas acíclicas también son muy prevalentes en ambos tipos de compuestos naturales y sintéticos, estando presentes en el 25% de los medicamentos disponibles (Roughley y Jordan, *et al.*, 2011). Este es el caso de las aventranamidas, un grupo de metabolitos secundarios aislados de la avena (*Avena sativa*), con prometedora actividad antioxidante (Lee-Manion, *et al.*, 2009).

Aunque algunos métodos están disponibles para la síntesis de amidas cíclicas y acíclicas (Lanigan, *et al.*, 2013; Kadnikov and Larock, *et al.*, 2004), las rutas directas para la construcción de 4-aril-2-quinolinonas de cinamamidas, tales como análogos de las aventranamidas, son muy atractivas. Aquí, queremos informar de la difracción de rayos X de polvo (XRPD) para el compuesto *N*-(4-(trifluorometil) fenil) cinamamida (**4h**), preparado usando reactivos comerciales, y para 4-aril-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2-ona (**5h**) sintetizado a partir de (**4h**) a través de una ciclación intramolecular mediada por el ácido tríflico. Explorando la poco conocida información cristalográfica por difracción de rayos X sobre este tipo de derivados.

\*Trabajo de grado

\*\*Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director de proyecto: Vladimir Kouznetsov. Co-director: Carlos Eduardo Puerto Galvis.

## ABSTRACT

**TITLE: PREPARATION OF NEW N-ARILCINNAMAMIDAS AND YOUR TRANSFORMATION TO THE 4-ARYL-3,4-DIHYDROQUINOLINE-2-ONES THROUGH A REACTION OF HYDROARYLATION AND ITS STRUCTURAL ELUCIDATION BY X-RAY DIFFRACTION.**

**AUTHOR: CARLOS EDUARDO RONDÓN FLÓREZ**

**KEYWORDS:** Cinnamamides, 2-Quinolinones, Intramolecular cyclization, X-ray powder diffraction data.

### CONTENT:

Cyclic amides represent an important class of *N*-heterocycles prevalent in a myriad of natural products (Wang, *et al.*, 2015). In particular, 4-phenyl-2-quinolinones with important therapeutic properties (antiviral, antibiotic, anticancer, and antihypertensive) are the key structural moiety in a number of natural alkaloids, biologically active compounds and pharmaceuticals (Benoi't., *et al.*, 2012).

In addition, acyclic amides are also widely prevalent in both naturally occurring and synthetic compounds, being present in 25% of the available drugs (Roughley and Jordan, *et al.*, 2011). It is the case of avenanthramides, a group of secondary metabolites isolated from oats (*Avena Sativa*), with promising antioxidant activity (Lee-Manion, *et al.*, 2009).

Although some methods are available for the synthesis of cyclic and acyclic amides (Lanigan, *et al.*, 2013; Kadnikov and Larock, *et al.*, 2004), the straightforward routes for constructing 4-phenyl-2-quinolinones from cinnamamides, such as avenanthramide analogues, are highly attractive. Herein, we want to report the X-ray powder diffraction (XRPD) for the compound *N*-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cinnamamide (**3**), prepared using commercial reagents, and for 4-phenyl-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinolin-2(*1H*)-one (**4**) synthesized from (**3**) through an intramolecular cyclization mediated by triflic acid. Exploring the less known crystallographic information by X-ray diffraction about this type of derivatives.

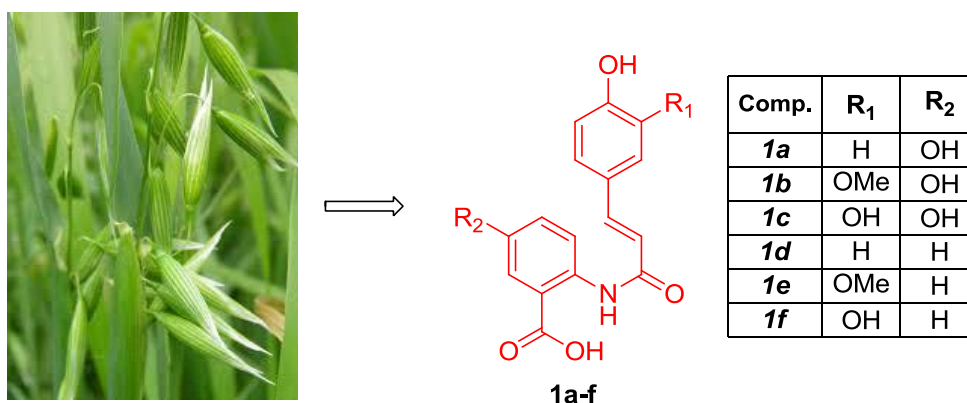
\*Trabajo de grado

\*\*Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director de proyecto: Vladimir Kouznetsov. Co-director: Carlos Eduardo Puerto Galvis.

## INTRODUCCIÓN

La avena (*Avena sativa*) es una planta de la familia *Gramineae*, cultivada en zonas templadas de todo el mundo. Entre los cultivos agrícolas, dicha planta es la única que produce un grupo de compuestos fenólicos antioxidantes de donde se resalta la aventranamida **1a** (AvA), la cual ha mostrado ciertas propiedades farmacológicas interesantes como la inhibición de la formación de placa aterosclerótica y la reducción de la inflamación<sup>1</sup> e incluso ha generado la inhibición *in vitro* de líneas celulares de cáncer de colon humano.<sup>2</sup> Adicionalmente, las aventranamidas (Avns) han demostrado poseer cierta capacidad antioxidante tanto en sistemas *in vivo* e *in vitro*,<sup>3-6</sup> postulando estos derivados para el tratamiento de diversas enfermedades generadas por desequilibrios en los sistemas redox celulares (Figura 1).

**Figura 1:** Estructura de las aventranamidas **1a-f** y su fuente natural, *Avena sativa*.



Al igual que las quinolinas polisustituidas, dihidroquinolinas y tetrahidroquinolinas,<sup>7-12</sup> los derivados con el núcleo de la 2-quinolinona también han demostrado ser de gran interés para la

<sup>1</sup> Wise, M.L. Effect of Chemical Systemic Acquired Resistance Elicitors on Avenanthramide Biosynthesis in Oat (*Avena sativa*). *J. Agric. Food Chem.*, **2011**, *59*, 7028-7038.

<sup>2</sup> Guo, W.; Nie, L.; Wu, D.; Wise, M. L.; Collins, F. W.; Meydani, S. N.; Meydani, M. Avenanthramides Inhibit Proliferation of Human Colon Cancer Cell Lines In Vitro. *Nutr. Cancer*, **2010**, *62*, 1007-1016.

<sup>3</sup> Liu, S.; Yang, N.; Hou, Z. H.; Yao, Y.; Lu, L.; Zhou, X. R.; Ren, G. X. Antioxidant Effects of Oats Avenanthramides on Human Serum. *Agr. Sci. China*, **2011**, *10*, 1301-1305.

<sup>5</sup> Bratt, K.; Sunnerheim, K.; Bryngelsson, S.; Fagerlund, A.; Engman, L.; Andersson, R. E.; Dimberg, L. H. Avenanthramides in oats (*Avena sativa* L.) and structure-antioxidant activity relationships. *J. Agric. Food Chem.*, **2003**, *51*, 594-600.

<sup>6</sup> Fagerlund, A.; Sunnerheim, K.; Dimberg, L. H. Radical-scavenging and antioxidant activity of avenanthramides. *Food Chem.*, **2009**, *113*, 550-556.

<sup>4</sup> 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.

<sup>8</sup> Urbina, J. M.; Cortés, J. C.; Palma, A.; López, S. N.; Zacchino, S. A.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C. Kouznetsov, V. V. Inhibitors of the fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-N-arylamino-1-butenes and related compounds with inhibitory activities on  $\beta$  (1–3) glucan and chitin synthases. *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, *8*, 691-698.

<sup>9</sup> Suvire, F. D.; Sortino, M.; Kouznetsov, V. V.; Vargas M, L. Y.; Zacchino, S. A.; Cruz, U. M.; Enriz, R. D. Structure-activity relationship study of homoallylamines and related derivatives acting as antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 1851-1862.

<sup>10</sup> Meléndez Gómez, C. M.; Kouznetsov, V. V.; Sortino, M. A.; Álvarez, S. L.; Zacchino, S. A. In vitro antifungal activity of polyfunctionalized 2-(hetero)arylquinolines prepared through imino Diels–Alder reactions. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 7908-7920.

química orgánica y medicinal debido a sus propiedades como antiinflamatorios, antihipertensivos y analgésicos.<sup>13</sup>

El interés por estas dos estructuras (aventranamidas y 2-quinolinonas) ha promovido el desarrollo de protocolos, para la preparación de estos derivados. Donde se destaca el reto para desarrollar protocolos ecoamigables, que incrementen la posibilidad de ser extrapolados a escala industrial para aplicaciones farmacológicas, generando nuevas investigaciones que profundicen estos temas.

Por tanto el desarrollo de un enfoque práctico que permita obtener una nueva serie de 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas, a partir análogos estructurales a la aventranamida, con el fin de diversificar estructuralmente dichos compuestos y así ampliar el espectro de actividades biológicas de estos derivados heterocíclicos sigue siendo atractivo. En este documento se informa sobre la amidación eficiente de una variedad anilinas con cloruro de ácido cinámico, y su transformación hacia las 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas correspondientes, junto a la elucidación estructural de dichos compuestos por Difracción de Rayos X en polvo.

---

<sup>11</sup> Nikitina, E. V.; Khrustalev, V. N.; Grudin, D. G.; Toze, F. A.; Kouznetsov, V. V.; Zubkov, F. I. First example of Diels-Alder reaction in the 2,3,4,4a-tetrahydroquinoline series. Synthesis of hydrogenated 5,8-ethanoquinolines. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2889-2894.

<sup>12</sup> Méndez, L. Y. V.; Zacchino, S. A.; Kouznetsov, V. V. Synthesis of new 4-methyl-2-(4-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolines as potent antifungal compounds. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21*, 105-111.

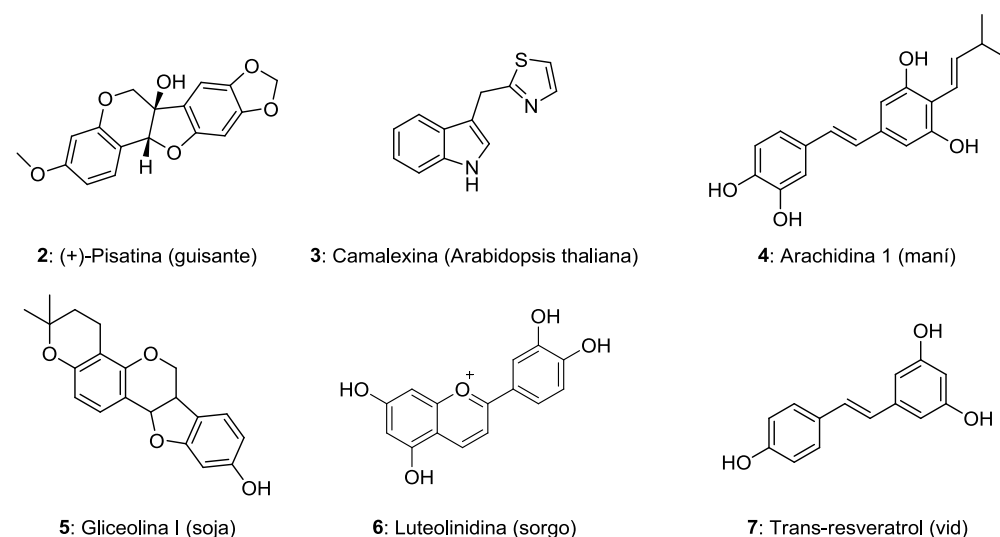
<sup>13</sup> Huang, C. C.; Chang, N. C. New approach to 2-quinolinones. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 673-676.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Fitoalexinas y aventramidas.

En 1941, Müller y Börger denominaron a los compuestos químicos sintetizados por las plantas en respuesta a una invasión microbiana como fitoalexinas. La primera fitoalexina fue aislada y caracterizada en 1960 por Cruickshank y Perrin a partir de las vainas de guisante (*Pisum sativum*), dicho compuesto, un isoflavonoide pterocarpano, se denominó pisatina **2** (Figura 2). Adicionalmente, diversas investigaciones fitoquímicas han puesto de manifiesto la amplia diversidad de la naturaleza química de las fitoalexinas **3-7**, que cubren prácticamente todo el espectro químico de los productos naturales que se hallan en los vegetales.<sup>23</sup>

**Figura 2:** Diversidad estructural de las fitoalexinas.



El estudio y caracterización de las fitoalexinas, además de proveer estructuras moleculares útiles para la defensa en contra de patógenos y plagas, también ha servido para estudiar sus efectos benéficos para la salud humana. Entre las principales fitoalexinas con efectos biológicos importantes se encuentra la camalexina **3** y sus análogos que al poseer el núcleo del indol en su

<sup>23</sup> Vivanco, J. M.; Cosio, E.; Loyola-Vargas, V. M.; Flores, H. E. Mecanismos químicos de defensa en las plantas. *Inv. y Cie.*, **2005**, 341, 68-75.

<sup>24</sup> Pedras, M. S. C.; Yaya, E. E.; Glawischnig, E. The phytoalexins from cultivated and wild crucifers: chemistry and biology. *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, 28, 1381-1405.

<sup>25</sup> Jahangir, M.; Kim, H. K.; Choi, Y. H.; Verpoorte, R. Health-affecting compounds in Brassicaceae. *Compr. Rev. Food. Sci. Food Saf.*, **2009**, 8, 31-43.

<sup>26</sup> Holland, K.W.; O'Keefe, S.F. Recent applications of peanut phytoalexins. *Recent Pat. Food Nutr. Agric.*, **2010**, 2, 221-232.

<sup>27</sup> Ng, T. B.; Ye, X. J.; Wong, J. H.; Fang, E. F.; Chan, Y. S.; Pan, W.; Ye, X. Y.; Wing Sze, S. C.; Zhang, K. Y.; Liu, F.; Wang, H. X. Glyceollin, a soybean phytoalexin with medicinal properties. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2011**, 90, 59-68.

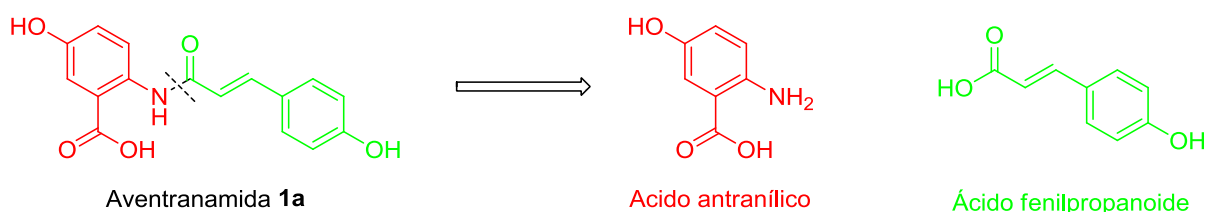
<sup>28</sup> Yang, L.; Browning, J. D.; Awika, J. M. Sorghum 3-deoxyanthocyanins possess strong phase II enzyme inducer activity and cancer cell growth inhibition properties. *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, 57, 1797-1804.

<sup>29</sup> Smoliga, J. M.; Baur, J. A.; Hausenblas, H. A. Resveratrol and health-a comprehensive review of human clinical trials. *Mol. Nutr. Food Res.*, **2011**, 55, 1129-1141.

estructura le confiere actividades antioxidantes, anticancerígenas y de protección cardiovascular en los vegetales del género *Brassica*.<sup>24, 25</sup> En el Maní (*Arachis hypogaea*) la arachidina **4** y análogos tienen efectos antidiabéticos, anticancerígenos y vasodilatadores.<sup>26</sup> Las actividades biológicas de la gliceolina **5**, una fitoalexina de la soja (*Glycine max*), incluyen actividades antiproliferativas y antitumorales.<sup>27</sup> En el sorgo (*Sorghum bicolor*) 3-deoxiantocianidinas **6**, podrían ser útiles para ayudar a reducir la incidencia de cáncer gastrointestinal.<sup>28</sup> El resveratrol **7** una fitoalexina de la vid (*Vitis vinifera*) posee propiedades anticancerígenas, antiinflamatorias y antioxidantes que pueden ser relevantes para las enfermedades crónicas y/o la longevidad en los seres humanos.<sup>29</sup>

Las Avns son compuestos conjugados de un ácido fenilpropanoide o ácido avenalumico conectados a través de un enlace amida a una porción de ácido antranílico o un derivado hidroxilado/metoxilado de ácido antranílico (Figura 3).

**Figura 3:** Retrosíntesis de la aventranamida **1a** (AvA).



Hay por lo menos 25 congéneres de las Avns, y aparecen tanto en el grano como en el tejido vegetal. La función de las Avns como fitoalexinas en el tejido de las hojas se genera en respuesta a la infección de la roya de la corona (*Puccinia coronata*), mientras que su función fisiológica en el tejido del grano es indeterminada.<sup>2</sup> Además de su papel como fitoalexinas, cada vez hay más evidencia de que las avenantramidas proporcionan efectos benéficos en salud de los mamíferos, dentro de las cuales se encuentran principalmente actividades anticancerígenas,<sup>3</sup> antigenotóxicas,<sup>1</sup> antioxidantes,<sup>4-6,30</sup> y además de ello estudios *in vivo* demostraron que son biodisponibles en seres humanos, donde luego de la ingesta oral de mezclas ricas en Avns preparadas a partir de avena, se alcanzó su concentración máxima en el plasma sanguíneo luego de 2 h,<sup>31</sup> así mismo en hámsters y ratas también fueron detectadas luego de la ingesta oral,<sup>32, 33</sup> pero en estas últimas se comprobó además que son bioacumulables en el hígado, corazón y músculo esquelético.<sup>33</sup>

<sup>30</sup> Ji, L. L.; Lay, D.; Chung, E.; Fu, Y.; Peterson, D. M. Effects of avenanthramides on oxidant generation and antioxidant enzyme activity in exercised rats. *Nutr. Res.*, **2003**, *23*, 1579-1590.

<sup>31</sup> Chen, C. Y. O.; Milbury, P. E.; Collins, F. W.; Blumberg, J. B. Avenanthramides are bioavailable and have antioxidant activity in humans after acute consumption of an enriched mixture from oats. *J. Nutr.*, **2007**, *137*, 1375-1382.

<sup>32</sup> Chen, C. Y. O.; Milbury, P. E.; Kwak, H. K.; Collins, F. W.; Samuel, P.; Blumberg, J. B. Avenanthramides and phenolic acids from oats are bioavailable and act synergistically with vitamin C to enhance hamster and human LDL resistance to oxidation. *J. Nutr.*, **2004**, *134*, 1459-1466.

<sup>33</sup> Koenig, R. T.; Dickman, J. R.; Wise, M. L.; Ji, L. L. Avenanthramides Are bioavailable and accumulate in hepatic, cardiac, and skeletal muscle tissue following oral gavage in rats. *J. Agric. Food Chem.*, **2011**, *59*, 6438-6443.

<sup>34</sup> Leslie, B. J.; Holaday, C. R.; Nguyen, T.; Hergenrother, P. J. Phenylcinnamides as Novel Antimitotic Agents *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 3964-3972.

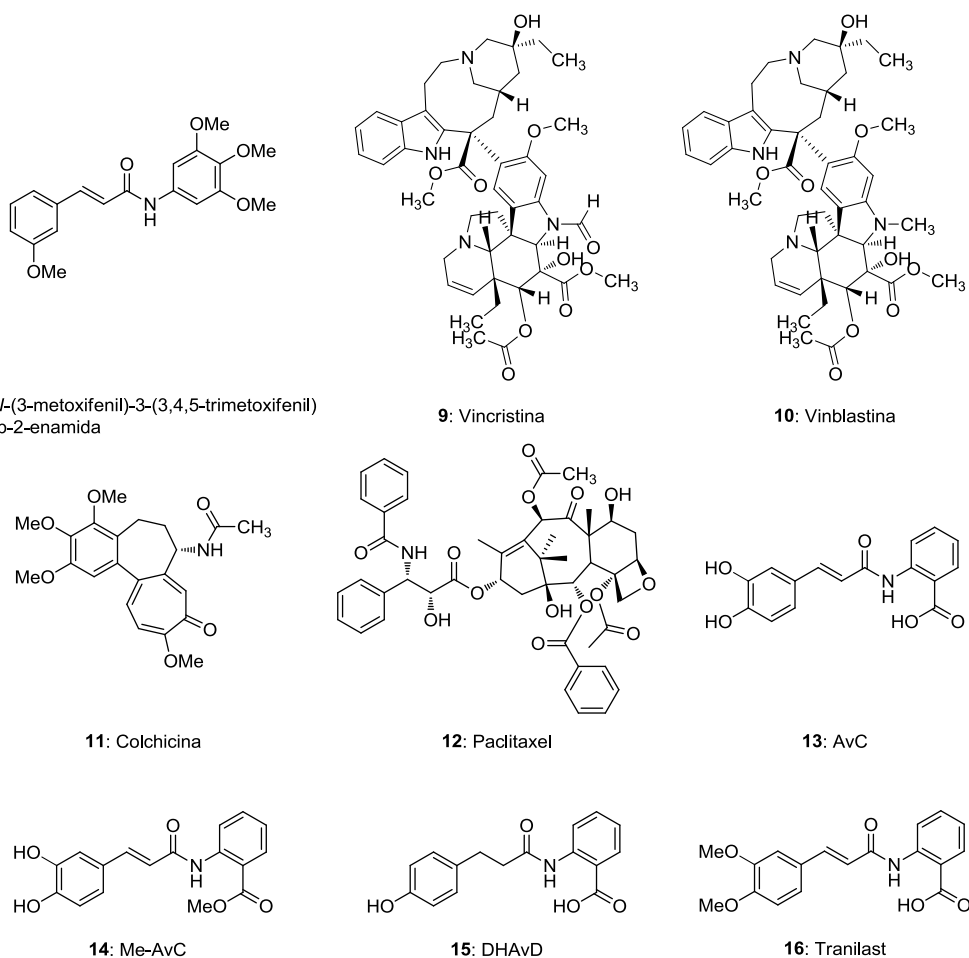
<sup>35</sup> Mollinedo, F.; Gajate, C. Microtubules, microtubule-interfering agents and apoptosis. *Apoptosis*, **2003**, *8*, 413-450.

## 2.2. Importancia biológica de las aventranamidas y sus análogos.

Actualmente, el estudio de la bioactividad de las Avns, como posibles agentes anticancerígenos, ha revelado que este tipo de compuestos pueden ser utilizados como prototipos estructurales para la generación de nuevas quimiotecas que estén dirigidas hacia el tratamiento de esta enfermedad.

Un ejemplo de ello, es el compuesto *N*-(3-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-enamida **8**, una fenilcinamamida que induce la muerte en líneas celulares de cáncer por medio de la desestabilización de los microtúbulos,<sup>34</sup> afectando negativamente la arquitectura del citoesqueleto, el transporte intercelular, la migración celular, la cicatrización de las heridas, la formación del huso mitótico y la división celular en su fase mitótica, factores que terminan induciendo la muerte celular.<sup>35</sup> Este tipo de compuestos muestra gran eficacia en líneas celulares cancerígenas resistentes a los antimitóticos convencionales (vincristina **9**, vinblastina **10**, Colchicina **11** y paclitaxel **12**) y dado su bajo peso molecular, poseen mejores propiedades como solubilidad, estabilidad, toxicidad, permeabilidad cerebral; sobre los productos naturales antimitóticos mencionados.<sup>34</sup> Con lo cual se ha incentivado el desarrollo y aplicación de compuestos análogos para el tratamiento del cáncer (Figura 4).

**Figura 4:** Estructura de algunos agentes antimitóticos y anticancerígenos.



Además, recientemente se encontró que la aventranamida **1c** (AvC) **13** y su éster metílico (Me-AvC) **14**, inhiben, sin afectar la expresión, la actividad de la Ciclooxygenasa (COX) presente debido al proceso patológico del cáncer y la consecuente producción de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) en macrófagos peritoneales de ratón estimulados por lipopolisacárido (LPS) de una manera dependiente de la dosis. Estos resultados sugieren que las Avns podrían reducir el riesgo de cáncer de colon *in vivo* por la inhibición de la actividad de la COX en los macrófagos. Así mismo, el extracto enriquecido en AvC **13** y su forma metilada Me-AvC **14**, inhibieron significativamente la proliferación celular de líneas celulares de cáncer de colon COX-2-positivo (HT29, Caco-2, y LS174T), como de células COX-2-negativo (HCT116), encontrándose que Me-AvC es el compuesto más potente. Dicho comportamiento supone que la actividad inhibitoria de las Avns sobre la proliferación celular del cáncer de colon puede ser independiente de la expresión de la enzima COX-2 y la producción de PGE<sub>2</sub>. Por lo tanto, las Avns podrían reducir el riesgo de cáncer de colon a través de la inhibición de la producción de PGE<sub>2</sub> de los macrófagos y los efectos antiproliferativos no relacionados con la COX en las células de cáncer de colon.<sup>3</sup>

Junto con dichos compuestos, la Dihidroaventranamida D (DHA<sub>v</sub>D) **15**, un análogo sintético de las Avns, demostró que es capaz de inhibir fuertemente la activación del factor nuclear kappa-B (NF-κB),<sup>36</sup> componente importante en la invasión de las células cancerígenas. Así mismo la DHA<sub>v</sub>D resulto ser un potente inhibidor de la expresión MMP-9, suprimiendo la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), mediante las vías de señalización del factor nuclear kappa B (NF-κB), y la proteína activadora-1 (AP-1), MAPK/NF-κB y MAPK/AP-1 respectivamente, en células de cáncer de mama MCF-7 tratadas con 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA). El NF-κB y la AP-1 son los principales factores de transcripción que se han asociado con la metástasis del cáncer de mama mediante la inducción de las expresiones MMP-9, por tanto, la DHA<sub>v</sub>D puede ser un candidato potencial para prevenir la invasión tumoral y la metástasis de mama *in vivo*.<sup>37</sup>

La inhibición del factor nuclear kappa-B (NF-κB) ratifica el potencial de dichos compuestos para el desarrollo de nuevos agentes contra el cáncer dado que dicho factor de transcripción, está implicado en la regulación de la respuesta inmune, la inflamación, el desarrollo del linaje celular, la apoptosis celular, la progresión del ciclo celular, la oncogénesis y, se ha demostrado que regula la expresión de varios genes cuyos productos están implicados en la tumorigénesis.<sup>38</sup> Por lo tanto, los agentes que pueden suprimir la activación NF-κB podrían ser útiles en la prevención de la carcinogénesis o tumorigénesis.

---

<sup>36</sup> Lv, N.; Song, M. Y.; Lee, Y. R.; Choi, H. N.; Kwon, K. B.; Park, J. W.; Park, B. H. Dihydroavenanthramide D protects pancreatic β-cells from cytokine and streptozotocin toxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2009**, 387, 97-102.

<sup>37</sup> Lee, Y.R.; Noh, E.M.; Oh, H.J.; Hur, H.; Kim, J.M.; Han, J.H.; Hwang, J.K.; Park, B.H.; Park, J.W.; Youn, H.J.; Jung, S.H.; Kim, B.S.; Jung, J.Y.; Lee, S.H.; Park, C.S.; Kim, J.S. Dihydroavenanthramide D inhibits human breast cancer cell invasion through suppression of MMP-9 expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2011**, 405, 552-557.

<sup>38</sup> Luqman, S.; Pezzuto, J. M. NFκB: A promising target for natural products in cancer chemoprevention. *Phytother. Res.*, **2010**, 24, 949-963.

<sup>39</sup> Rogosnitzky, M.; Danks, R.; Kardash, E. Therapeutic potential of tranilast, an anti-allergy drug, in proliferative disorders. *Anticancer Res.*, **2012**, 32, 2471-2478.

Finalmente, el Tranilast **16**, un fármaco de comercialización actual y estructuralmente análogo a la AvC, se ha utilizado en el tratamiento del asma y varios tipos de alergias respiratorias. Sin embargo, estudios recientes han demostrado su capacidad de protección contra el daño del ADN en una línea celular de adenocarcinoma de colon humano.<sup>1</sup> Así mismo, datos preclínicos y clínicos del Tranilast sugieren que este agente es un candidato prometedor para ser empleado en el tratamiento de trastornos proliferativos, dada su baja toxicidad y aparente efectividad en la supresión de la proliferación celular, la migración, y la invasividad, como se ha demostrado en una serie de modelos *in vitro* e *in vivo* de trastornos proliferativos.<sup>39</sup> Además, mediante estudios de señalización, se han identificado las vías de apoptosis y las vías que controlan la progresión del ciclo celular, como principales objetivos de Tranilast,<sup>40-42</sup> lo cual demuestra la posible efectividad de dicho fármaco en el tratamiento antifibrótico y antitumoral.

Debido que actualmente se considera que las quimiotecas inspiradas en productos naturales, hacen parte del espacio químico biológicamente relevante, es posible mediante la síntesis de dichos compuestos avanzar en la búsqueda de agentes farmacológicamente activos.

### 2.3. Reacción de amidación: mecanismo, aplicación sintética y catalizadores.

La función amida se forma normalmente a partir de aminas y derivados activados de ácidos carboxílicos tales como cloruros de ácido, preparados a partir de cloruro de tionilo o de oxalilo, anhídridos, o utilizando el ácido carboxílico directamente, con la limitante que se deben emplear cantidades estequiométricas de otros reactivos, tales como carbodiimidas.<sup>43</sup>

De los numerosos procedimientos descritos en la literatura para la síntesis de amidas, el método más utilizado emplea cloruros de ácidos carboxílicos como electrófilos, sin embargo a pesar de su amplio alcance, este protocolo presenta varios inconvenientes. Los más notables son la limitada estabilidad de muchos de los cloruros de ácido y la necesidad de reactivos peligrosos para su preparación (cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, etc.) que liberan subproductos corrosivos y volátiles y finalmente, casi cualquier otro grupo funcional debe ser protegido para asegurar la formación quimioselectiva de la amida.<sup>44</sup>

De otro lado, se pueden obtener amidas **19** directamente a partir de ácidos carboxílicos **17** y aminas **18**, mediante el uso de ciertos catalizadores, como por ejemplo: el ácido bórico o ácidos

<sup>40</sup> Subramaniam, V.; Chakrabarti, R.; Prud'homme, G. J.; Jothy, S. Tranilast inhibits cell proliferation and migration and promotes apoptosis in murine breast cancer. *Anticancer Drugs*, **2010**, *21*, 351-361.

<sup>41</sup> Izumi, K.; Mizokami, A.; Li, Y. Q.; Narimoto, K.; Sugimoto, K.; Kadono, Y.; Kitagawa, Y.; Konaka, H.; Koh, E.; Keller, E. T.; Namiki, M. Tranilast inhibits hormone refractory prostate cancer cell proliferation and suppresses transforming growth factor beta1-associated osteoblastic changes. *Prostate*, **2009**, *69*, 1222-1234.

<sup>42</sup> Chakrabarti, R.; Subramaniam, V.; Abdalla, S.; Jothy, S.; Prud'homme, G. J. Tranilast inhibits the growth and metastasis of mammary carcinoma. *Anticancer Drugs*, **2009**, *20*, 334-345.

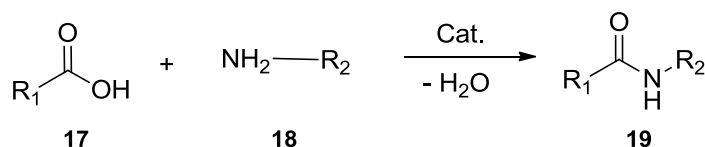
<sup>43</sup> Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. Direct and Waste-Free Amidations and Cycloadditions by Organocatalytic Activation of Carboxylic Acids at Room Temperature. *Angew. Chem.*, **2008**, *120*, 2918-2921.

<sup>44</sup> Tang, P. Boric Acid Catalyzed Amide Formation from Carboxylic Acids and Amines: N-Benzyl-4-phenylbutyramide. *Org. Synth.*, **2005**, *81*, 262-272.

<sup>45</sup> Georgiou, I.; Ilyashenko, G.; Whiting, A. Synthesis of aminoboronic acids and their applications in bifunctional catalysis. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 756-768.

aminoborónicos bifuncionales, los cuales maximizan la condensación de los sustratos utilizados para la formación del producto de interés. Siendo por tanto, la amidación catalítica un proceso átomo-económico que permite la síntesis rápida de moléculas orgánicas para ser empleadas como precursores de sistemas moleculares más complejos (Esquema 1).<sup>45</sup>

**Esquema 1:** Reacción catalizada para la formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas.



### 2.3.1 Reacción de amidación utilizando ácido bórico como catalizador.

Dada la prevalencia del enlace amida en la naturaleza, la química industrial y farmacéutica, y teniendo en cuenta las múltiples desventajas de los métodos convencionales de síntesis para la obtención de amidas, existe un gran interés en desarrollar protocolos que al emplear un catalizador se convierta en un proceso selectivo, limpio y sostenible que permita ofrecer alternativas diferentes a los procesos actuales de síntesis. El desarrollo de procesos catalíticos eficientes y generales se considera de tal relevancia que, tendría un impacto considerable en la comunidad química en general e industrial.<sup>46,47</sup>

Uno de los principales problemas de la condensación directa entre aminas y ácidos carboxílicos es la formación indeseada de sales de carboxilato de amonio no reactivas y adicionalmente, como resultado de las condiciones empleadas (temperaturas y presiones altas), este tipo de procedimientos son muy limitados debido principalmente a la inestabilidad de los sustratos y productos.<sup>46</sup> Sin embargo este tipo de condensación ha sido reconocida desde 1858 cuando se sintetizó la acetamida a partir de acetato de amonio por calefacción y desde ese entonces el interés de la química orgánica se ha incrementado en relación a la síntesis de amidas por reacción directa entre una amina y un ácido carboxílico.

Desde 1965 se reportó que los compuestos que contienen boro en su estructura podrían ser utilizados como catalizadores de varias transformaciones químicas, y en particular, mediante el uso de trisdialquilaminoborano **20** se puede llevar a cabo la conversión de ácidos carboxílicos a amidas (Esquema 2).<sup>48</sup>

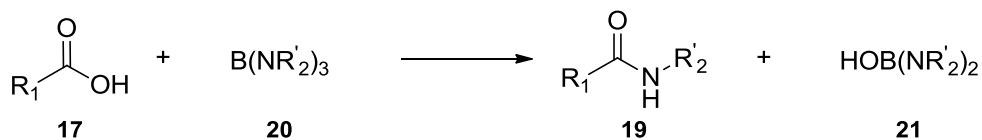
<sup>46</sup> Charville, H.; Jackson, D.; Hodges, G.; Whiting, A. The thermal and boron-catalysed direct amide formation reactions: mechanistically understudied yet important processes. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 1813-1823.

<sup>47</sup> Charville, H.; Jackson, D. A.; Hodges, G.; Whiting, A.; Wilson, M. R. The Uncatalyzed Direct Amide Formation Reaction—Mechanism Studies and the Key Role of Carboxylic Acid H-Bonding. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *30*, 5981-5990.

<sup>48</sup> Nelson, P.; Pelter, A. Trisdialkylaminoboranes: new reagents for the synthesis of enamines and amides. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5142-5144.

<sup>49</sup> Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. 3,4,5-Trifluorobenzeneboronic acid as an extremely active amidation catalyst. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4196-4197.

**Esquema 2:** Reacción de formación de amidas a partir ácidos carboxílicos y trisdialquilaminoboranos.



Hoy en día, diferentes ejemplos de catalizadores nombrados en la literatura para la amidación directa de ácidos carboxílicos se basan, en gran medida, en la estructura del ácido bórico o ácidos arilborónicos que poseen sustituyentes atractores de electrones. Un ejemplo de ello son los ácidos bencenoborónicos que desde 1996 se estableció que aquellos que llevan grupos captadores de electrones en la posición *meta* o *para* son catalizadores altamente eficientes para la formación directa de amidas en disolventes menos polares, además, se demostró que a diferencia de las reacciones mediadas por boro, los ácidos arilborónicos con grupos captadores de electrones pueden superar los problemas de la generación de especies menos reactivas (especie que se forma cuando la amina reacciona directamente con el boro).<sup>49</sup>

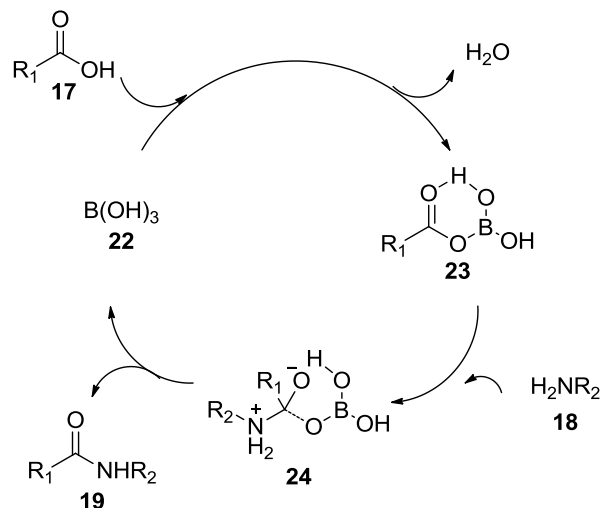
En nuestro laboratorio se encontró recientemente que el ácido bórico, compuesto ambientalmente benigno, puede llegar actuar como un catalizador eficaz para las reacciones de amidación selectiva de ácidos carboxílicos, y así promover la formación directa de amidas.<sup>50</sup>

Para esta reacción se propone que el ácido carboxílico **17** reacciona inicialmente con el ácido bórico **22** para formar el ácido mono(aciloxi)borónico **23**, especie cinéticamente favorable pero termodinámicamente desfavorable, por lo cual la eliminación de agua es esencial para la transformación global, es decir, para regenerar el catalizador y obtener la amida deseada. Posteriormente el intermediario **23** reacciona con la amina **18** generando el boronato de acilo tetracoordinado **24**, el cual mediante la ruptura del enlace C-O genera la amida **19** deseada y la subsecuente regeneración del ácido bórico **22**. Así mismo mediante estudios teóricos del mecanismo de reacción se ha propuesto que la ruptura del enlace C-O del intermediario **24** es el paso determinante de la velocidad de reacción (Esquema 3).<sup>51</sup>

<sup>50</sup> Barajas, J. G. H.; Méndez, L. Y. V.; Kouznetsov, V. V.; Stashenko, E. E. Efficient Synthesis of New *N*-Benzyl- or *N*-(2-Furylmethyl)cinnamamides Promoted by the 'Green' Catalyst Boric Acid, and Their Spectral Analysis. *Synthesis*, **2008**, 3, 377-382.

<sup>51</sup> Wang, C.; Yu, H.-Z.; Fu, Y.; Guo, Q.-X. Mechanism of arylboronic acid-catalyzed amidation reaction between carboxylic acids and amines. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 2140-2146.

**Esquema 3:** Mecanismo de amidación utilizando ácido bórico como catalizador.



Dentro de las características que resaltan e incentivan el uso del ácido bórico como catalizador en las síntesis de amidas, se destacan que es un compuesto económico, comercialmente disponible, no tóxico y ambientalmente benigno, que dada su efectividad desplaza las secuencias de protección/desprotección tradicionalmente empleadas en este tipo de reacciones.<sup>44, 50</sup>

#### 2.4. Importancia biológica de las 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas y sus análogos.

A lo largo de la historia se han aislado y caracterizado diferentes metabolitos secundarios que presentan en su estructura molecular el esqueleto de las 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas, las cuales presentan diversas bioactividades que ponen de manifiesto la importancia biológica de dichas estructuras moleculares.

En el año de 1996 el grupo de investigación de Koshino y colaboradores reportaron el aislamiento de dos compuestos inhibidores del crecimiento de polen conocidos como penigequinolonas A y B, **25a** y **25b** respectivamente, de las esterillas del micelio de *Penicillium sp.* No. 410.<sup>52</sup> Posteriormente, otro grupo japonés aisló los mismos compuestos, junto con dos nuevas tetrahydroquinolonas, **25c** y **25d**, de un cultivo del hongo *Penicillium sp.* NTC-47 cultivado en el residuo insoluble de soja,<sup>53</sup> los cuales se reportaron por otros grupos de investigación en estudios de bioactividad (Figura 5).

<sup>52</sup> Kimura, Y.; Kusano, M.; Koshino, H.; Uzawa, J.; Fujioka, S.; Tani, K. Penigequinolones A and B, pollen-growth inhibitors produced by *Penicillium sp.*, No. 410. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4961-4964.

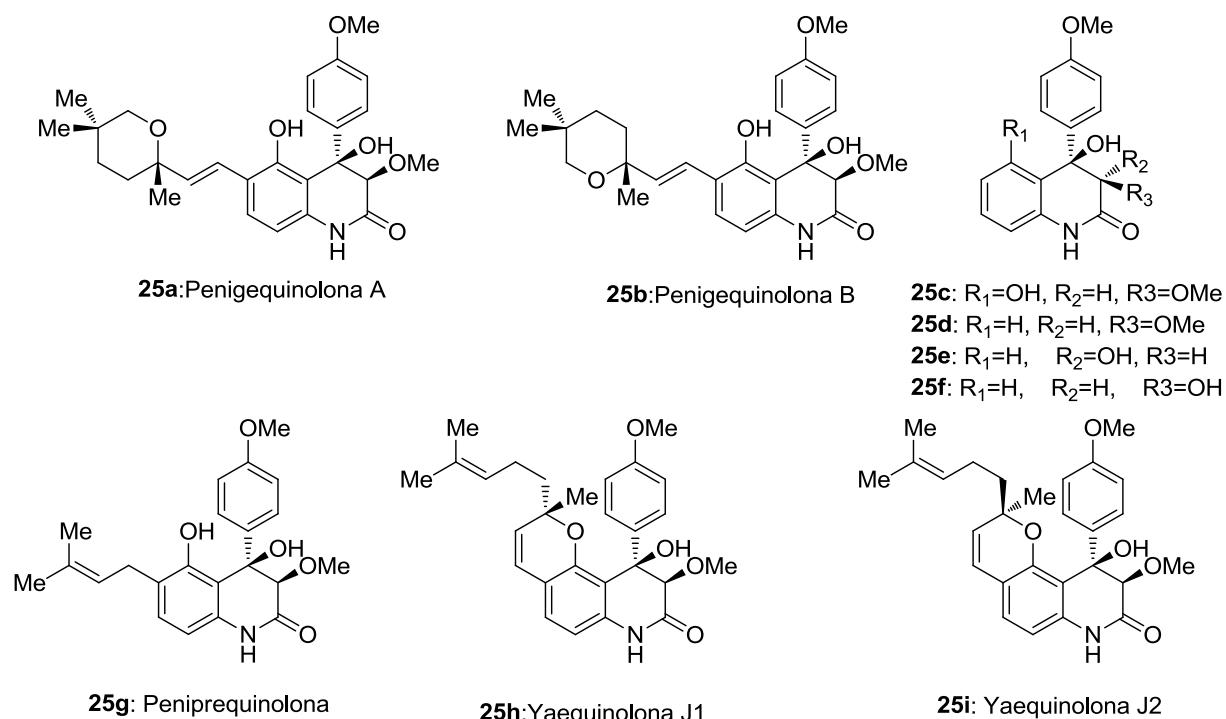
<sup>53</sup> Hayashi, H.; Nakatani, T.; Inoue, Y.; Teraguchi, S.; Nakayama, M.; Nozaki, H. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*. **1996**, *38*, 271. *Chem. Abstr.*, **1997**, *126*, 4457.

<sup>54</sup> Kusano, M.; Koshino, H.; Uzawa, J.; Fujioka, S.; Kawano, T.; Kimura, Y. Nematicidal alkaloids and related compounds produced by the fungus *Penicillium cf. simplicissimum*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2000**, *64*, 2559-2568.

<sup>55</sup> Schmeda-Hirschmann G.; Hormazabal E.; Astudillo L.; Rodríguez J.-A.; Theoduloz C. Secondary metabolites from endophytic fungi isolated from the Chilean gymnosperm *Prumnopitys andina* (Lleuque). *World J. Microb. Biot.*, **2005**, *21*, 27-32.

<sup>56</sup> He, J.; Lion, U.; Sattler, I.; Gollmick, F. A.; Grabley, S.; Cai, J.; Meiners, M.; Schüünke, H.; Schaumann, K.; Dechert, U Krohn, M. Diastereomeric Quinolinone Alkaloids from the Marine-Derived Fungus *Penicillium janczewskii*. *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 1397-1399.

**Figura 5:** Alcaloides naturales con fragmentos estructurales de 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas



Tiempo después, el grupo Koshino aisló del *Penicillium simplicissimum* un nuevo alcaloide nematocida, la peniprequinolona **25g**,<sup>54</sup> aislada posteriormente por otros investigadores a partir del hongo *Penicillium Janczewskii*.<sup>55</sup> Durante el mismo período Sattler y colaboradores aislaron dos alcaloides de la misma familia compuestos **25e** y **25f** de una cepa de *Penicillium Janczewskii*, junto con las peniprequinolonas **25g** y **25d**.<sup>56</sup> Además de una cepa de *Penicillium sp.* FKI-2140 se aislaron los antibióticos insecticidas J1 y J2 (**25h** y **25i**), los cuales presentan en su estructura el esqueleto de tetrahydroquinolona con un anillo de pirano fusionado.<sup>57</sup> Dichas estructuras adicionalmente presentaron toxicidad en ensayos *in vivo* con *Artemia Salina*.

Estudios recientes sobre la bioactividad de las tetrahydroquinolin-2-onas frente a diferentes tipos de células cancerígenas, han puesto de manifiesto su potencial actividad en el tratamiento de dicha enfermedad. Así mismo, estudios de inhibición sobre las principales enzimas que regulan el desarrollo del cáncer, entre ellas la aromatasas y quinona reductasa 1 que han demostrado que las 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas **26** y **27** y neoflavonoides **28** y **29** inhiben significativamente dichas enzimas y la activación del factor nuclear kappa-B (NF-κB) (importante mediador de la carcinogénesis), ratificando el potencial de dichas estructuras en la erradicación del cáncer (Figura

<sup>57</sup> Uchida, R.; Imasato, R.; Shiomi, K.; Tomoda, H.; Omura, S. Yaequinolones J1 and J2, novel insecticidal antibiotics from *Penicillium sp.* FKI-2140. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5701-5704.

<sup>58</sup> Luqman, S.; Meena, A.; Singh, P.; Kondratyuk, T. P.; Marler, L. E.; Pezzuto, J. M.; Negi, A. S. Neoflavonoids and Tetrahydroquinolones as Possible Cancer Chemopreventive Agents. *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2012**, *80*, 616-624.

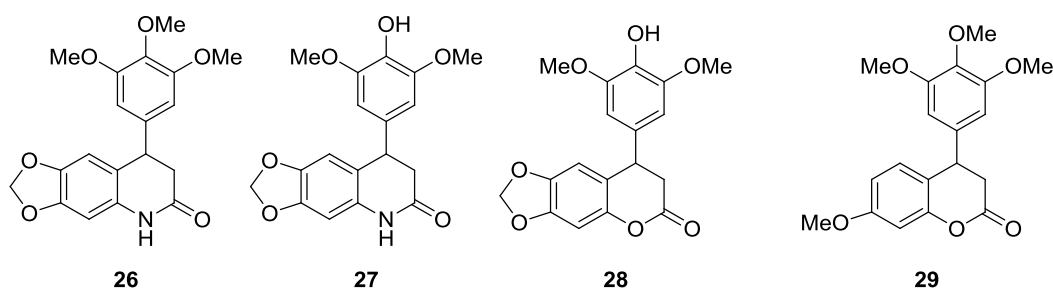
<sup>59</sup> Buck, A. C.; Cox, R.; Rees, R. W.; Ebeling, L.; John, A. Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. *Br. J. Urol.*, **1990**, *66*, 398-404.

<sup>60</sup> Rugendorff, E. W.; Weidner, W.; Ebeling, L.; Buck, A. C. Results of treatment with pollen extract (Cernilton<sup>®</sup> N) in chronic prostatitis and prostatodynia. *Br. J. Urol.*, **1993**, *71*, 433-438.

<sup>61</sup> Roberts, K. P.; Iyer, R. A.; Prasad, G.; Liu, L. T.; Lind, R. E.; Hanna, P. E. Cyclic hydroxamic acid inhibitors of prostate cancer cell growth: selectivity and structure activity relationships. *Prostate*, **1998**, *34*, 92-99.

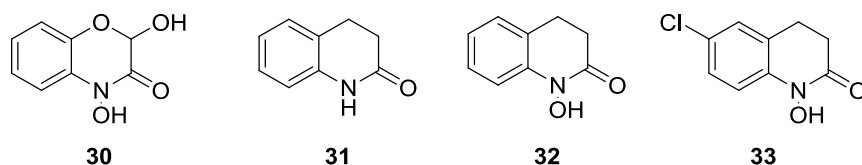
6). De los compuestos evaluados, el neoflavonoide **28** fue el único que mostró inhibición de la aromatasas. Mientras que el neoflavonoide **29** exhibió potente inducción en la expresión de la quinona reductasa 1, que conduce a la protección de las células contra las especies reactivas y compuestos tóxicos.<sup>58</sup>

**Figura 6:** Estructura de 4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-onas y análogos con actividad anticancerígena



Adicionalmente, se ha observado que el extracto de polen Cernilton, exhibe gran eficacia en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis crónica.<sup>59, 60</sup> Junto con esto, el ácido hidroxámico cíclico DIBOA **30**, aislado de la fracción acusa de dicho extracto, imita dichas propiedades inhibiendo selectivamente el crecimiento de las células DU-145 de cáncer de próstata en humanos, y estudios posteriores evidenciaron que dicho compuesto es un potente inhibidor del crecimiento de células MCF-7 de cáncer de mama humano (Figura 7).<sup>61</sup>

**Figura 7:** Estructura de 3,4-dihidroquinolin-2-onas y análogos con actividad anticancerígena



Junto a este compuesto, sus análogos estructurales: 3,4-dihidroquinolin-2-ona **31**, 1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2-ona **32** y 1-hidroxi-6-cloro-3,4-dihidroquinolin-2-ona **33**, también mostraron actividad inhibitoria selectiva sobre las células del cáncer de próstata y mama. Sin embargo, se encontró que los compuestos **32** y **33** fueron los inhibidores más potentes del crecimiento de las células DU-145 de cáncer de próstata.<sup>61</sup>

## 2.5. Reacciones de hidroarilación y Friedel-Crafts intramoleculares: mecanismos, catalizadores y aplicación sintética.

Las reacciones entre carbocationes y compuestos aromáticos fueron estudiadas por primera vez en 1877 por el químico francés Charles Friedel y James M. Crafts. Desde entonces, los carbocationes se han considerado como las especies electrofílicas más importantes en las sustituciones de anillos aromáticos debido a que dichos intermediarios permiten la formación de un nuevo enlace carbono-carbono, facilitando así la obtención de compuestos aromáticos sustituidos.<sup>62</sup>

Se denomina alquilación de Friedel - Crafts a la sustitución de compuestos aromáticos y alifáticos con diferentes agentes alquilantes, haluros de alquilo, alquenos, alquinos, alcoholes, etc. en presencia de cantidades catalíticas de ácidos de Lewis,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{BeCl}_2$ ,  $\text{CdCl}_2$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{GaCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$  y  $\text{SbCl}_5$ , junto a estos se han empleado alcóxidos, óxidos ácidos y sulfuros, zeolitas modificadas, resinas ácidas de intercambio catiónico, ácidos de Brönsted (por ejemplo,  $\text{HF}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ), y súper ácidos de Lewis.<sup>63</sup>

De otro lado, la hidroarilación se define como la adición de un enlace C-H aromático a un doble enlace ( $\text{C}=\text{C}$ ) o un triple enlace carbono-carbono ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ) para producir un nuevo enlace C-C a través de la funcionalización directa del enlace aromático carbono-hidrógeno, constituyéndose en una reacción de sustitución electrofílica aromática tipo Friedel-Crafts.<sup>64</sup> Esta reacción ha sido de particular interés desde el punto de vista de la química verde dado que la hidroarilación exhibe una perfecta economía atómica y permite la inclusión de todos los reactivos en la estructura del producto final sin generar subproductos. Adicionalmente la reacción de hidroarilación ha permitido la síntesis de *O*- y *N*-heterociclos tales como cumarinas y cromanos a través de la hidroarilación de alquinos, lo cual evidencia la utilidad sintética de esta reacción de funcionalización de enlaces carbono-hidrógeno (C-H).<sup>65</sup>

En los últimos años se ha evidenciado un creciente interés en el desarrollo de estrategias más eficientes para la síntesis de policiclos funcionalizados, lo cual ha llevado al estudio y la aplicación de una serie de nuevos sistemas catalíticos capaces de mediar la formación de enlaces carbono-carbono (C-C).<sup>66</sup>

En general, el proceso de hidroarilación puede realizarse de forma intermolecular si los sustratos aromáticos reaccionan con alquenos o alquinos respectivamente, o intramolecularmente si los sustratos aromáticos poseen una cadena insaturada y se transforman en productos cíclicos (Esquema 4).

---

<sup>62</sup> Wade Jr, L. G. Química Orgánica. 7 ed. México: Pearson Educación, **2011**, 2, 773

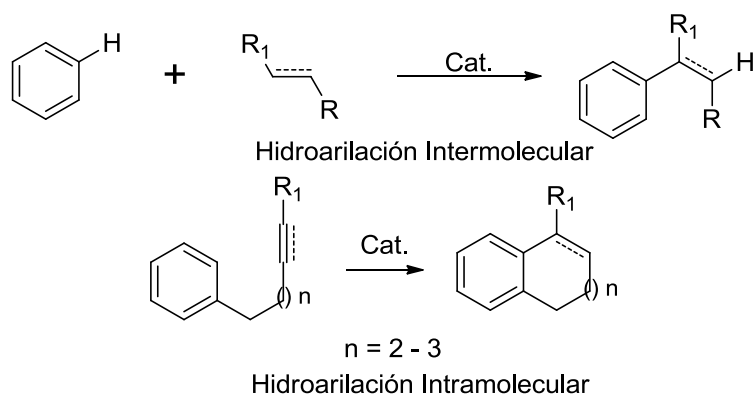
<sup>63</sup> Czako, B.; Kürti, L. Strategic Application of Named Reactions in Organic Synthesis. *Friedel-Crafts alkylation*, Elsevier Academic Press **2005**, 178-179.

<sup>64</sup> Foley, N. A.; Lee, J. P.; Ke, Z.; Gunnoe, T. B.; Cundari, T. R. Ru (II) catalysts supported by hydridotris (pyrazolyl) borate for the hydroarylation of olefins: reaction scope, mechanistic studies, and guides for the development of improved catalysts. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42, 585-597.

<sup>65</sup> Li, K.; Foresee, L. N.; Tunge, J. A. Trifluoroacetic acid-mediated hydroarylation: Synthesis of dihydrocoumarins and dihydroquinolones. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2881-2883.

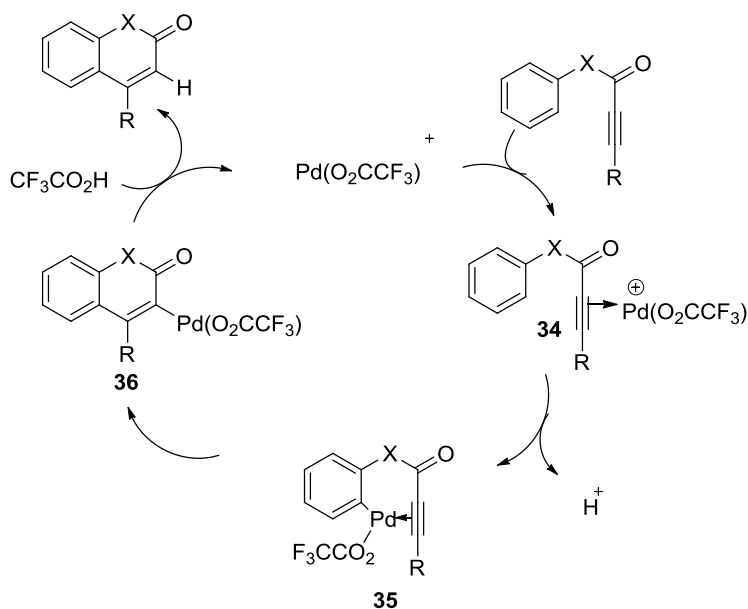
<sup>66</sup> Soriano, E.; Marco-Contelles, J. Mechanisms of the transition metal-mediated hydroarylation of alkynes and allenes. *Organometallics*, **2006**, 25, 4542-4553.

**Esquema 4:** Hidroarilación intramolecular e intermolecular



Para explicar el mecanismo de hidroarilación de  $C\equiv C$ , el grupo Fujiwara ha descrito el mecanismo de *trans*-hidroarilación regio y estereoselectiva mediada por Pt (II) y Pd (II). Donde inicialmente se genera la coordinación del triple enlace con el Pd (II) formando la especie **34**, luego se ha propuesto la participación de la especie **35**, formados a través de la metalación electrófila de los enlaces carbono-hidrógeno (C-H) aromáticos, seguido de la *trans*-adición a través del alquino **36** y protonólisis del complejo de Pd-vinilo resultante (Esquema 5).<sup>67</sup>

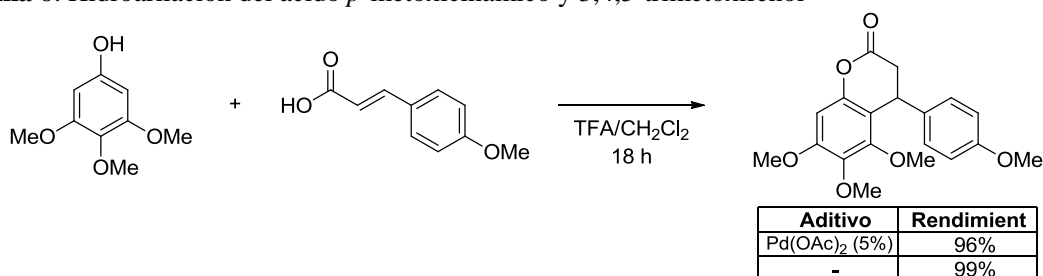
**Esquema 5:** Mecanismo Hidroarilación Fujiwara por activación C-H



<sup>67</sup> Jia, C.; Piao, D.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. New method for preparation of coumarins and quinolinones via Pd-catalyzed intramolecular hydroarylation of C-C triple bonds. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7516-7522.

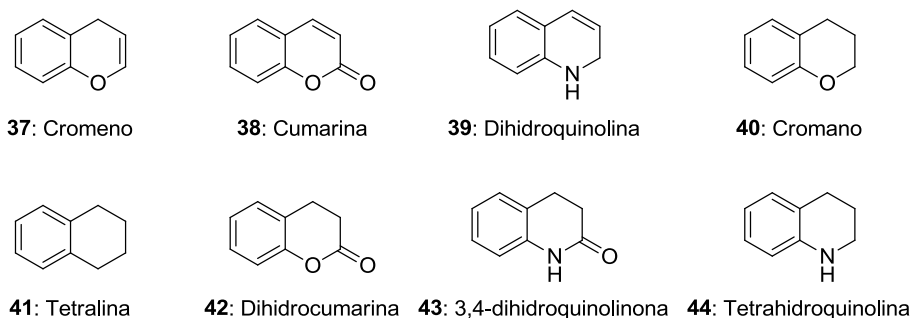
La activación del enlace C-H involucrado catalizado por complejos metálicos, también ha sido reportado por Kokubo y Trost.<sup>68,69</sup> Sin embargo, estudios del mecanismo de reacción recientes, basados en efectos isotópicos cinéticos con arenos deuterados, sugieren que la reacción tiene lugar a través de una sustitución electrofílica aromática.<sup>70</sup> Adicionalmente, se encontró que si la reacción es llevada a cabo sólo con ácido trifluoroacético (TFA), es decir, en ausencia de Pd(OAc)<sub>2</sub>, los rendimientos de la reacción son incluso mayores que al usar Pd(OAc)<sub>2</sub> en la reacción, y por consiguiente demostrándose que el Pd (II) no cataliza dicha reacción (Esquema 6).<sup>65</sup>

**Esquema 6:** Hidroarilación del ácido *p*-metoxicinámico y 3,4,5-trimetoxifenol



Sames et al. han desarrollado una metodología de hidroarilación intramolecular basado en el uso de PtCl<sub>4</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente para formar el cromeno **37**, la cumarina **38**, y las dihidroquinolinas **39** a partir de compuestos alquinos aromáticos.<sup>71,72</sup> Ellos han propuesto que la ciclación procede a través de activación del alquino vía una sustitución electrofílica, en lugar de proponer dicha ruta a través de la transposición de Claisen o de la metalación del areno. La alta eficiencia y el alcance de este protocolo en comparación con PtCl<sub>2</sub> y el Pd(OAc)<sub>2</sub> se ha propuesto que es debido a la mayor electrofilia (mayor estado de oxidación del centro metálico) y la mayor solubilidad del catalizador en disolventes orgánicos.

**Figura 8:** Estructuras moleculares que se pueden obtener por hidroarilación.



<sup>68</sup> Kokubo, K.; Matsumasa, K.; Miura, M.; Nomura, M. Rhodium-Catalyzed Coupling Reaction of Salicyl Aldehydes with Alkynes via Cleavage of the Aldehyde C-H Bond. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4564-4565.

<sup>69</sup> Trost, B. M.; Toste, F. D. A new palladium-catalyzed addition: A mild method for the synthesis of coumarins. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6305-6306.

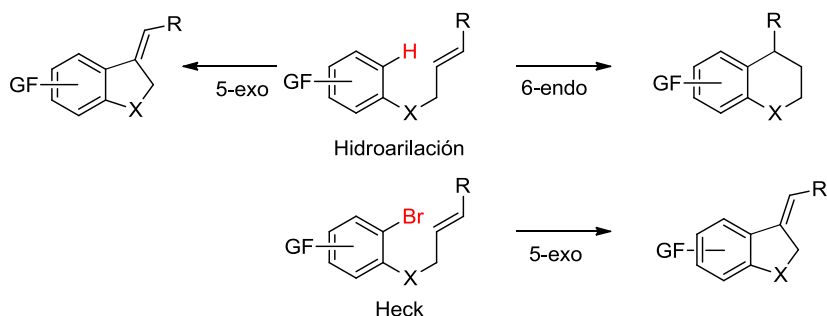
<sup>70</sup> Tunge, J. A.; Foresee, L. N. Mechanistic studies of Fujiwara hydroarylation. C-H activation versus electrophilic aromatic substitution. *Organometallics*, **2005**, *24*, 6440-6444.

<sup>71</sup> Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. Pt<sup>IV</sup>-catalyzed cyclization of arene-alkyne substrates via intramolecular electrophilic hydroarylation. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1055-1058.

<sup>72</sup> Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. Pt(IV)-catalyzed cyclization of arene-alkyne substrates via C-H bond functionalization. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8859-8868.

Sin embargo la hidroarilación no es la única estrategia para la formación de un enlace C-C entre compuestos aromáticos y alquenos, ya que este tipo de acoplamiento se puede llevar a cabo a través de una de las reacciones más relevantes y estudiadas de la química orgánica, la reacción de Heck.<sup>73</sup> No obstante, una de las ventajas que presenta la hidroarilación con respecto a la reacción de Heck, es que se elimina la necesidad de un sustituyente halógeno (o triflato) y además permite generar diferentes productos (regio-isómeros) mediante ciclaciones 6-endo o 5-exo (Figura 9).<sup>74</sup>

**Figura 9:** Hidroarilación vs reacción de Heck.



Debido a que la hidroarilación es un método simple, limpio y económico que permite generar heterocíclicos como: cromanos **40**, tetralinas **41**, dihidroumarinas **42** y 3,4-dihidroquinolinonas **43** de gran importancia para la industria química y farmacéutica. Para mediar este proceso el desarrollo de diversas metodologías para esta reacción entre sistemas aromáticos y alquenos o alquinos ha sido de gran interés para la química orgánica, donde se han empleado una gran variedad de catalizadores como ácidos de Lewis, Brønsted y complejos metálicos de paladio y oro, entre otros (Esquema 7).<sup>65,70,74-79</sup>

<sup>73</sup> Dounay, A. B.; Overman, L. E. The asymmetric intramolecular heck reaction in natural product total synthesis. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2945-2963.

<sup>74</sup> Youn, S. W.; Pastine, S. J.; Sames, D. Ru (III)-Catalyzed cyclization of arene-alkene substrates via intramolecular electrophilic hydroarylation. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 581-584.

<sup>75</sup> Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. The Au (I)-catalyzed intramolecular hydroarylation of terminal alkynes under mild conditions: application to the synthesis of 2*H*-chromenes, coumarins, benzofurans, and dihydroquinolines. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8901-8903.

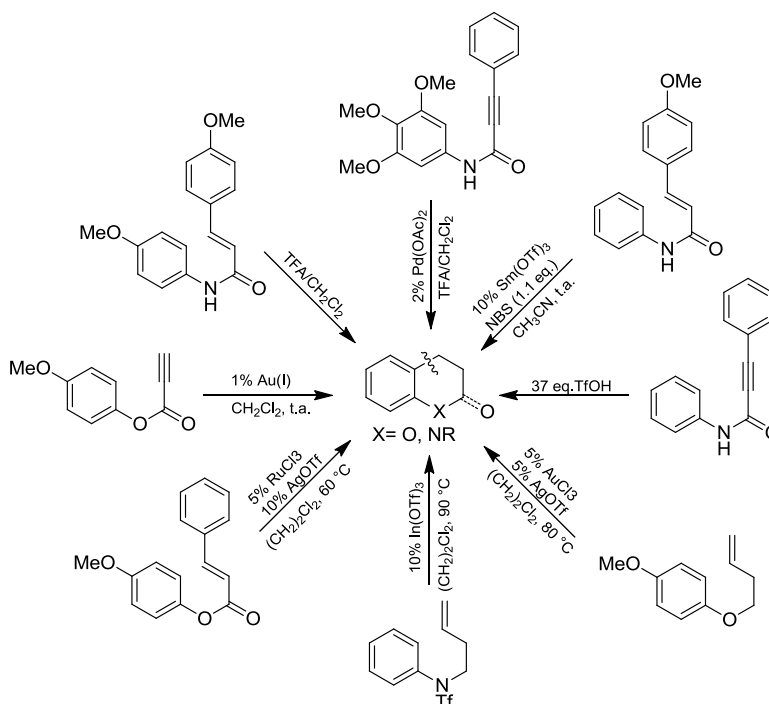
<sup>76</sup> Hajra, S.; Maji, B.; Karmakar, A. Lewis acid catalyzed intramolecular halo-arylation of tethered alkenes using *N*-halosuccinimide (NXS) as the halogen source: a general method for the synthesis of chromanones, chromans, quinolones, tetrahydroquinolines and tetralins. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8599-8603.

<sup>77</sup> Koltunov, K. Y.; Walspurger, S.; Sommer, J. Superacidic Activation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Amides and Their Electrophilic Reactions. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *19*, 4039-4047.

<sup>78</sup> Jean, M.; Van De Weghe, P. Gold-catalyzed intramolecular hydroarylation of olefins. Scope evaluation and preliminary mechanistic studies. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 3509-3513.

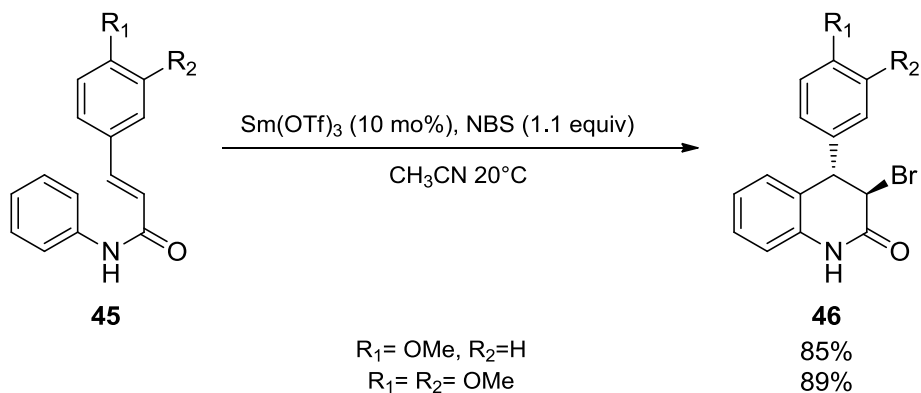
<sup>79</sup> Xie, K.; Wang, S.; Li, P.; Li, X.; Yang, Z.; An, X.; Guo, C.-C.; Tan, Z. Synthesis of tetralin and chromane derivatives via In-catalyzed intramolecular hydroarylation. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4466-4469.

**Esquema 7:** Protocolos desarrollados para promover la hidroarilación con C=C y C≡C



La halo-hidroarilación intramolecular de alquenos ha sido catalizada por ácidos de Lewis, entre los cuales se encontró que el  $\text{Sm}(\text{OTf})_3$  resultó ser el mejor promotor de esta reacción permitiendo obtener las correspondientes 4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-onas con excelentes rendimientos. Así, dicho proceso catalítico ofrece un método general para la obtención sintética regio- y estereoselectiva de heterociclos tales como 2-cromanonas, 2-quinolonas, tetrahydroquinolinas **44** y tetralinas **41**.<sup>76</sup> Sin embargo este protocolo necesita el uso de *N*-bromosuccinimida (NBS) en exceso para generar el correspondiente producto bromado **46** generando como subproducto succinimida, además del NBS remanente de la reacción, lo cual hace que la eficiencia atómica de la reacción sea baja, y por tanto la utilización de otras metodologías sintéticas es requerida (Esquema 8).

**Esquema 8:** Síntesis de 4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-onas catalizada por  $\text{Sm}(\text{OTf})_3$

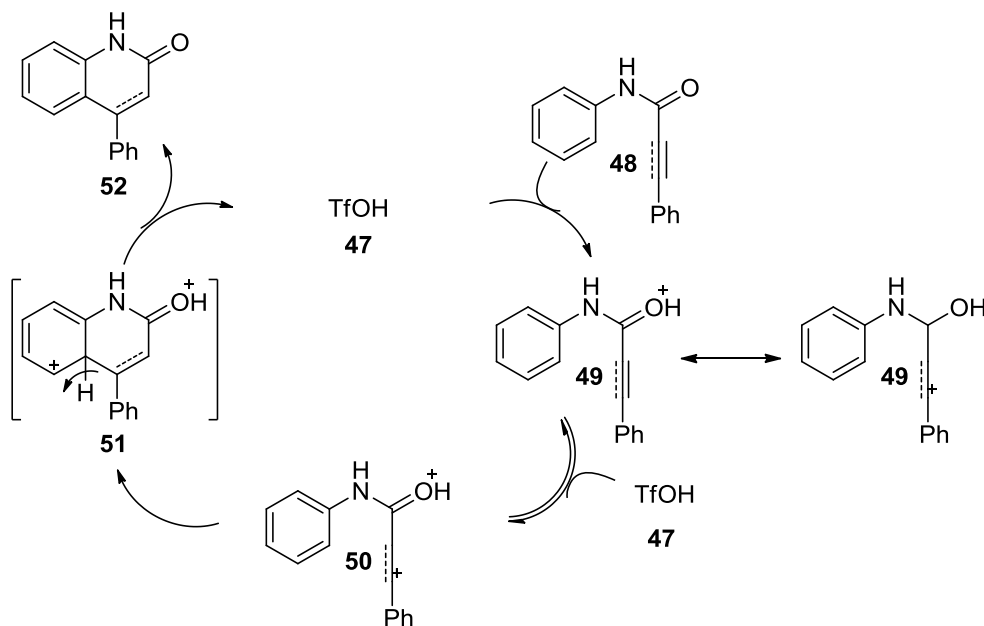


### 2.5.1 Reacción de hidroarilación utilizando ácido triflico como catalizador.

Una de las principales metodologías utilizadas para llevarla a cabo la reacción de hidroarilación, es la catálisis por medio de ácidos fuertes. Estudios recientes sobre el mecanismo de reacción de la hidroarilación mediada por ácido triflico y otros super ácidos se llevaron a cabo detectando intermediarios dicatiónicos por RMN a baja temperatura, lo cual es un gran avance para entender profundamente la hidroarilación intramolecular de alquenos para generar 3,4-dihidroquinolin-2onas con buen rendimiento.<sup>77,80-82</sup>

El mecanismo de reacción para la formación de las 4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-onas a partir de las *N*-arilcinnamamidas, utilizando ácido triflico como catalizador, presenta inicialmente la protonación del oxígeno carbonílico por el ácido triflico **47** generando la especie **49** para incrementar la electrodeficiencia del carbono carbonílico y mejorar la reactividad del centro electrófilo adyacente. La subsiguiente protonación del enlace C=C (o C≡C) por la interacción con una molécula de ácido triflico **47** da lugar a un intermediario dicatiónico superelectrófilico **50** que posteriormente induce la sustitución electrofílica aromática por el anillo proveniente de la anilina, dando lugar a la formación del complejo sigma **51** que finalmente se deprotona para generar las 4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-onas deseadas **52** y regenerar el ácido triflico para comenzar un nuevo ciclo catalítico (Esquema 9).<sup>65,70,77,83</sup>

**Esquema 9:** Mecanismo de reacción de hidroarilación catalizada por ácido triflico.



<sup>80</sup> Koltunov, K. Y.; Walspurger, S.; Sommer, J. Superelectrophilic activation of polyfunctional organic compounds using zeolites and other solid acids. *Chem. Commun.*, **2004**, *15*, 1754-1755.

<sup>81</sup> Safina, L. Y.; Selivanova, G. A.; Koltunov, K. Y.; Shteingarts, V. D. Synthesis of polyfluorinated 4-phenyl-3,4-dihydroquinolin-2-ones and quinolin-2-ones via superacidic activation of *N*-(polyfluorophenyl)cinnamamides. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 5245-5247.

<sup>82</sup> King, F. D.; Caddick, S. The triflic acid-mediated cyclisation of *N*-benzyl-cinnamamides. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 487-491.

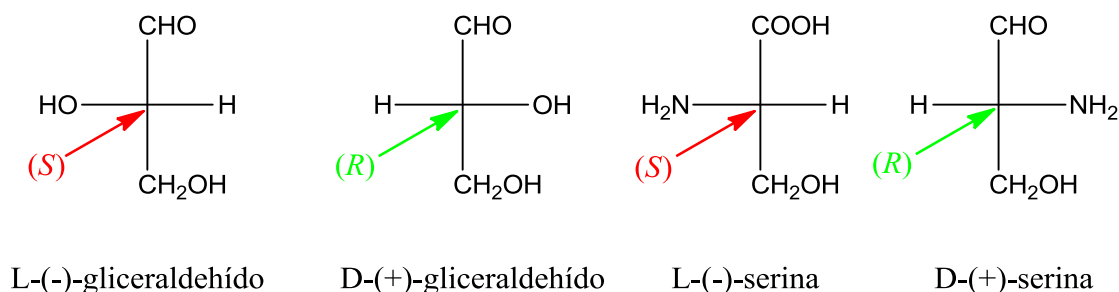
<sup>83</sup> Rendy, R.; Zhang, Y.; McElrea, A.; Gomez, A.; Klumpp, D. A. Superacid-Catalyzed Reactions of Cinnamic Acids and the Role of Superelectrophiles. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2340-2347.

## 2.6 Estereoquímica de las aventranamidas y análogos. Importancia de estudios estructurales por Difracción de Rayos X.

A lo largo de la historia se han empleado varios sistemas para comparar las configuraciones relativas de los compuestos quirales, entre ellos el sistema D-L, también conocido como convención Fischer-Rosanoff. En dicha convención relacionó la configuración de los azúcares y aminoácidos con los enantiómeros del gliceraldehído de tal forma que: los compuestos con una configuración relativa igual a la del (+)-gliceraldehído se les asignó el prefijo D, y a aquellos con la configuración relativa del (-)-gliceraldehído se les dio el prefijo L. Sin embargo, buscando mejorar el procedimiento experimental, en el año 1951 J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman y A. J. van Bommel, químicos holandeses, aplicaron la Difracción de Rayos X para determinar la orientación espacial de los átomos en los centros quirales de los estereoisómeros del gliceraldehído. De inmediato, el trabajo de esos químicos permitió establecer las configuraciones absolutas de todos los compuestos cuyas configuraciones relativas se habían determinado por síntesis o conversiones a partir de sistema D-L.<sup>84</sup>

Mediante la implementación de la Difracción de Rayos X, se dio a conocer las configuraciones absolutas de los enantiómeros del gliceraldehído: el enantiómero (+) tiene la configuración (R), con el grupo hidroxilo (OH) a la derecha en la proyección de Fischer. El enantiómero (-) tiene la configuración (S), con el grupo hidroxilo (OH) a la izquierda. La mayoría de los aminoácidos naturales tienen la configuración L, con el grupo amino (NH<sub>2</sub>) a la izquierda (Figura 10).

**Figura 10:** Proyecciones de Fischer para los estereoisómeros del gliceraldehído y la serina.



Adicionalmente, mediante la implementación de la Difracción de Rayos X fue posible determinar la estructura molecular y la conformación del ADN, la estructura del benceno, la estructura terciaria de la mioglobina (1957) y la hemoglobina (1959), esto permitió verificar la aplicabilidad de dicha técnica para determinar la configuración absoluta de diferentes estructuras de mediana y alta complejidad.<sup>85</sup>

### 2.6.1 Importancia estereoquímica de las 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas.

La configuración absoluta de una molécula proporciona la orientación real de los átomos en el espacio, permitiendo construir modelos moleculares exactos de moléculas con centros quirales

<sup>84</sup> Wade Jr, L. G. Química Orgánica. 7 ed. México: Pearson Educación, 2011, 1, 203-204.

<sup>85</sup> Bruice, P. Y. Química orgánica. 5 ed. México Pearson educación, 2008, 1055-1056.

asimétricos, a los cuales se designa con la denominación *R* o *S* en cada centro quiral dependiendo de la disposición espacial de los átomos. Mientras que la configuración relativa se determina experimentalmente entre las configuraciones de dos moléculas, aun cuando no se conozca la configuración absoluta de ninguna de ellas, este último caso fue utilizado en el sistema D-L.<sup>84</sup>

Mediante estudios estructurales por <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C RMN a las aventranamidas, se encontró que la aventranamida A (AvA) posee siete protones aromáticos y un sistema de dos protones oleofínicos AB ( $\sigma$  6.56, 7.55;  $J_{AB} = 15.5$  Hz), con configuración *E*. Por medio de estudios de RMN y cromatografía en capa fina (TLC) en dos dimensiones, con y sin exposición previa a luz Uv, se comprobó que los isómeros *E* y *Z* se presentan en solución como una mezcla interconvertible, donde en el equilibrio predomina el isómero *E*.<sup>86</sup> Así mismo, en estudios realizados al tranilast **16**, se comprobó que el isómero *Z* posee una actividad antialérgica 10 veces mayor que el isómero *E*, mostrando así la importancia de la elucidación estructural de las aventranamidas y análogos, para mejorar su actividad biológica.<sup>87</sup>

De otro lado, dependiendo de la estereoquímica de los compuestos biológicamente activos, su actividad biológica cambia, debido a que pequeños cambios estructurales generan que por ejemplo la interacción de un fármaco con el sitio activo de una enzima, no se genere, ya que sólo uno de sus estereoisómeros, es capaz de anclarse a la enzima, y por tanto se genera la pérdida de actividad biológica para dicho estereoisómero. Dada la importancia de la estereoquímica para generar la interacción de un compuesto con determinada diana biológica, se hace necesario estudios estructurales por Difracción de Rayos X, para determinar la estereoquímica de las 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas, ya que luego del proceso de ciclación de las *N*-arilcinnamamidas, se genera un centro quiral, del cual no hay reportes de estudios estructurales sobre su estereoquímica.

---

<sup>86</sup> Collins, F. W. Oat phenolics: avenanthramides, novel substituted *N*-cinnamoylanthranilate alkaloids from oat groats and hulls. *J. Agric. Food Chem.*, **1989**, *37*, 60-66.

<sup>87</sup> Kakegawa, H.; Mitsuo, N.; Matsumoto, H.; Satoh, T.; Adagi, M.; Tasaka, K. Hyaluronidase-inhibitory and anti-allergic activities of the photo-irradiated products of Tranilast. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3738-3744.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El creciente interés por el estudio profundo de los sistemas biológicos ha permitido que la química orgánica, a partir del suministro de pequeñas moléculas (PM), se convierta en una herramienta útil para explicar algunos procesos esenciales a nivel molecular, y permitir así examinar nuevas dianas biológicas de interés científico. No obstante, el desarrollo de este enfoque depende de la disponibilidad de PM que puedan utilizarse como sondas químicas, es decir, entidades químicas biológicamente activas que induzcan una perturbación específica en un sistema biológico.<sup>14</sup> Sin embargo, sólo una fracción muy pequeña del espacio químico es biológicamente relevante, ya que a lo largo de millones de años de evolución los organismos vivos han adaptado sus metabolitos primarios y secundarios con determinadas estructuras moleculares, para cumplir con propósitos bioquímicos específicos. Por tal razón, son los productos naturales y sus análogos sintéticos los que abarcan dicho espacio químico biológicamente relevante, ya que tienen altas afinidades por sus respectivos objetivos biológicos.<sup>15</sup>

De otro lado, las Avns y análogos son estructuras moleculares de interés ya que por medio de estas ha sido posible llevar a cabo estudios en sistemas biológicos que pueden dar como resultado el hallazgo de importantes actividades biológicas. Sin embargo, depender de la biosíntesis de dichos compuestos no es un camino viable dado que los compuestos biosintetizados por lo general se encuentran en bajas concentraciones y en mezclas complejas, dificultando la extracción y purificación de dichos metabolitos y reflejando esto en el costo de los mismos. Por lo tanto, es necesario recurrir a la síntesis química con el fin de obtener selectivamente y en mayor cantidad compuestos químicos biológicamente relevantes. Además, ha de tenerse en cuenta que el rendimiento de la síntesis orgánica se encuentra ligado al diseño experimental empleado, a los precursores comercialmente disponibles y, la metodología a emplear, ya que de dichas variables dependerá el éxito de la metodología sintética empleada.

Finalmente, en estudios recientes de la relación estructura-actividad, se buscó por medio de diversificación estructural solucionar problemas de biodisponibilidad y toxicidad de fármacos de comercialización actual y estructuralmente análogos a las Avns.<sup>16</sup> Sin embargo, en otros estudios se logró evidenciar que dichos problemas pueden ser debidos al hábito cristalino del compuesto durante el proceso de cristalización. Es así como se concluye que, el estudio del polimorfismo permite determinar si a través de los diferentes hábitos cristalinos, las propiedades químicas y de absorción, propias del compuesto, cambian al ser metabolizado por el organismo.<sup>17,18</sup> Por tal motivo, se hace necesario el desarrollo de estudios estructurales por Difracción de Rayos X sobre las Avns y sus análogos, con el objetivo de reducir los problemas de biodisponibilidad y, consecuentemente se mejoren las propiedades ADME-Tox (Absorción, Distribución, Metabolismo, Eliminación y Toxicidad) exhibidas por el compuesto y, finalmente, por medio de

<sup>15</sup> Rojas-Ruiz, F. A.; Vargas-Méndez, L. Y.; Kouznetsov, V. V. Challenges and Perspectives of Chemical Biology, a Successful Multidisciplinary Field of Natural Sciences. *Molecules*, **2011**, *16*, 2672-2687.

<sup>16</sup> Zammit, S. C.; Cox, A. J.; Gow, R. M.; Zhang, Y.; Gilbert, R. E.; Krum, H.; Kelly, D. J.; Williams, S. J. Evaluation and optimization of antifibrotic activity of cinnamoyl anthranilates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 7003-7006.

<sup>17</sup> Kawashima, Y.; Niwa, T.; Takeuchi, H.; Hino, T.; Itoh, Y.; Furuyama, S. Characterization of Polymorphs of Tranilast Anhydrate and Tranilast Monohydrate When Crystallized by Two Solvent Change Spherical Crystallization Techniques. *J. Pharm. Sci.*, **1991**, *80*, 472-478.

<sup>18</sup> Vogt, F. G.; Cohen, D. E.; Bowman, J. D.; Spoor, G. P.; Zuber, G. E.; Trescher, G. A.; Dell'Orco, P. C.; Katrincic, L. M.; Debrosse, C. W.; Haltiwanger, R. C. Structural analysis of polymorphism and solvation in tranilast. *J. Pharm. Sci.*, **2005**, *94*, 651-665.

<sup>19</sup> Gordon, E.J. Small-Molecule Screening: It Takes a Village. *ACS Chem. Biol.*, **2007**, *2*, 9-16.

ellos llegar a estructuras moleculares con potente actividad biológica, las cuales son eficientes y prometedoras en la investigación de agentes farmacológicamente activos.

#### 4. HIPÓTESIS

Con base en la literatura científica y en la importancia de las 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas, se cree posible desarrollar un novedoso protocolo eco-amigable para la síntesis de estos compuestos *N*-heterociclos a través de una reacción de hidroarilación de *N*-arilcinnamamidas sintetizadas. Además, se podrá elucidar la estereoquímica de las 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas obtenidas por Difracción de Rayos X, generando así, importantes prototipos farmacológicos con una posible actividad anticancerígena.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo general

Emplear una metodología sintética que permita preparar una nueva serie de *N*-arilcinnamamidas para ser estudiadas, como precursores de la síntesis de 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas a través de una reacción de hidroarilación y llevar a cabo su elucidación estructural por medio de Difracción de Rayos X.

### 5.2 Objetivos específicos

- Sintetizar diversas *N*-arilcinnamamidas utilizando como precursores una serie de anilinas, y ácidos cinámicos en condiciones y bajo protocolos de química verde.
- Establecer las condiciones de reacción adecuadas que promuevan la ciclación intramolecular a través de la reacción de hidroarilación de las *N*-arilcinnamamidas sintetizadas, para así obtener las 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas de interés.
- Caracterizar los compuestos obtenidos (intermediarios y finales) por medio de métodos espectroscópicos y espectrométricos.
- Preparar una cantidad representativa de todos los compuestos sintetizados para su posterior elucidación estructural por Difracción de Rayos X en polvo y monocristal.

## 6. DISEÑO EXPERIMENTAL

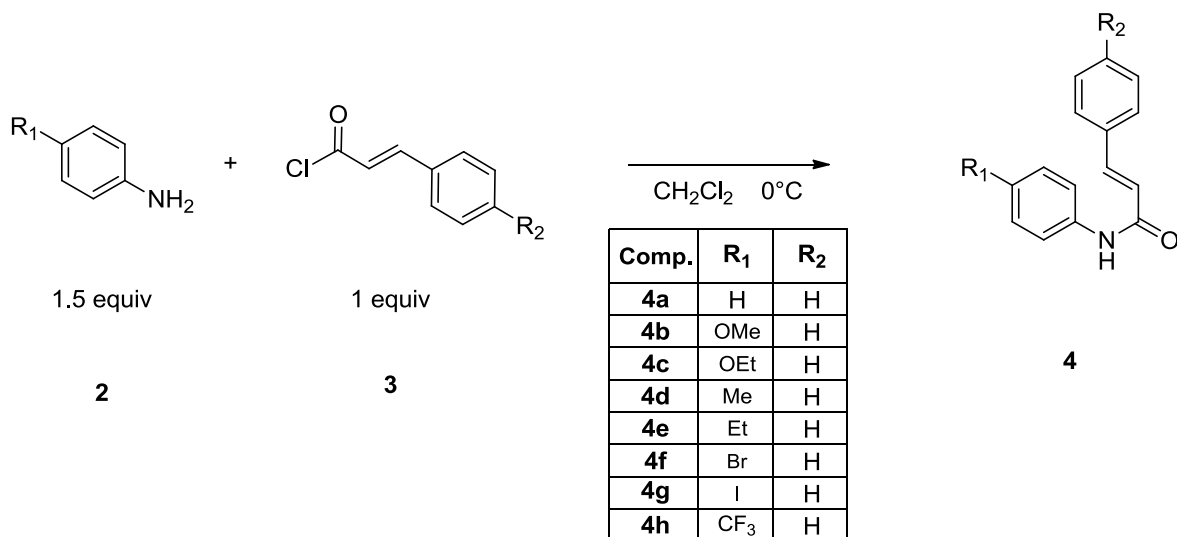
### 6.1 Parte Experimental

Los espectros infrarrojos (FT-IR) se registraron en un espectrómetro Lumex Intralum de FT-02,  $\nu_{\max}$  en  $\text{cm}^{-1}$ . Las bandas se caracterizan de acuerdo con el grupo funcional. Espectros RMN de  $^1\text{H}$  se registraron en un espectrómetro Bruker Avance-400 (400 MHz). Los desplazamientos químicos se dan en ppm utilizando el disolvente como patrón interno ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,26 ppm). Los datos se presentan como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, dd = doblete de dobletes, a = ancho, m: multiplete), constantes de acoplamiento (Hz) y la integración. Espectros RMN  $^{13}\text{C}$  se registraron en un espectrómetro Bruker Avance-400 (400 MHz) con desacoplamiento de protones completo. Los desplazamientos químicos se informan en ppm a partir de del disolvente como patrón interno ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  77,00 ppm). En los espectros DEPT-135, las señales de carbonos  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}$  se muestran positivos (+) y carbonos  $\text{CH}_2$  se muestran negativos (-). No se muestran los carbonos cuaternarios. Los espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890A Series II acoplado a un detector selectivo de masas (MSD) HP 5972 con un sistema de datos HP MS ChemStation, fue utilizado para la identificación MS a 70 eV utilizando una columna capilar de 60 m recubierto con HP-5 [5%-polifenil (dimetilsiloxano)]. A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se han llevado a cabo con disolventes destilados y secados bajo presión atmósfera. Todos los procedimientos de tratamiento y purificación se llevaron a cabo con disolventes de grado reactivo (adquiridos de Aldrich y Merck) al ambiente. La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó usando placas revestidas de gel de sílice Merck 60 F254 (0,25 mm). La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice 60 (0,063 - ,200 mm) 70-230 mesh.

### 6.2 Procedimiento general para síntesis de *N*-arilcinnamamidas

Se disuelve 1.5 equiv. de anilina **2a-2h** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 ml) y se añade una solución de cloruro cinamoílo (**3**) (1 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) gota a gota a 0 ° C durante 2 h. Después de que la mezcla se agitó durante el tiempo indicado, se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en  $\text{AcOEt}$  (15 ml) y se lavó con soluciones acuosas de  $\text{NaHCO}_3$  (15ml, 1 M) y  $\text{HCl}$  (15 ml, 1 M), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar la *N*-arilcinnamida (**4a-4h**) (Esquema 1).

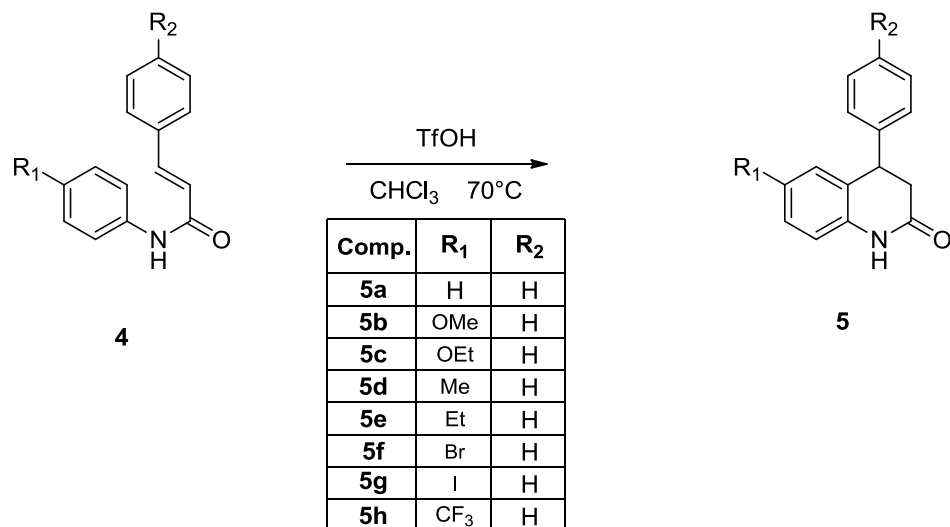
### Esquema 1. Obtención de las *N*-arilcinnamidas (**4a-4h**)



### 6.3 Procedimiento general para síntesis de 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas

Ácido triflico (20 mmol) se añadió a una solución de 2mmol de la *N*-arilcinnamida (**4a-4h**) en  $\text{CHCl}_3$  (10 mL), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo suave hasta que no se observó la presencia del material de partida por TLC (4-10 horas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (10 mL). La mezcla se basificó con un exceso de  $\text{NaHCO}_3$  sólido hasta pH 7. El producto se extrajo en  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 10$  mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar la 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-ona correspondiente (**5a-5h**) (Esquema 2).

### Esquema 2. Obtención de 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas **5a-5h**.



## 6.4 Determinación Estructural por Datos de Difracción de Polvo

### 6.4.1 Recopilación de datos de polvo

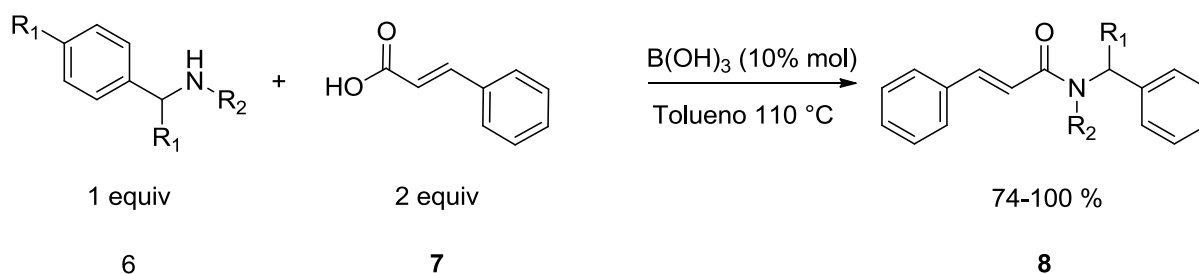
Los compuestos **4h** y **5h** se molieron y se tamizaron a un tamaño de grano inferior a 38 micras. Los compuestos fueron montados en un portamuestras de polimetilmetacrilato (PMMA) mediante la técnica de llenado frontal. Los patrones de difracciones se recolectaron a temperatura ambiente (298K) en el rango de  $2\theta$  de 2 a  $70^\circ 2\theta$  con un tamaño de paso de  $0.01526^\circ 2\theta$  y un tiempo de recuento de 1,0 s/paso, utilizando un difractómetro BRUKER D8 ADVANCE con la geometría DaVinci que operando en la geometría Bragg-Brentano, equipado con un tubo de rayos X (radiación Cu  $K\alpha$ :  $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ , 40 kV y 30 mA) con un filtro de níquel y un detector 1-dimensional LynxEye. Se utilizó una rendija de divergencia fija (DS) de 0,6 mm y rendijas Soller primaria y secundaria (SS) de  $2.5^\circ$ .

## 7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 7.1 Síntesis de *N*-arilcinnamamidas (4a-4h)

En nuestro laboratorio se encontró recientemente que el ácido bórico, puede llegar a actuar como un catalizador eficaz para las reacciones de amidación selectiva de ácidos carboxílicos, y así promover la formación directa de amidas (Esquema 12)<sup>14</sup>

**Esquema 12.** Preparación de *N*-bencil o *N*-(2-furilmetil) cinnamamidas sustituidas utilizando ácido bórico



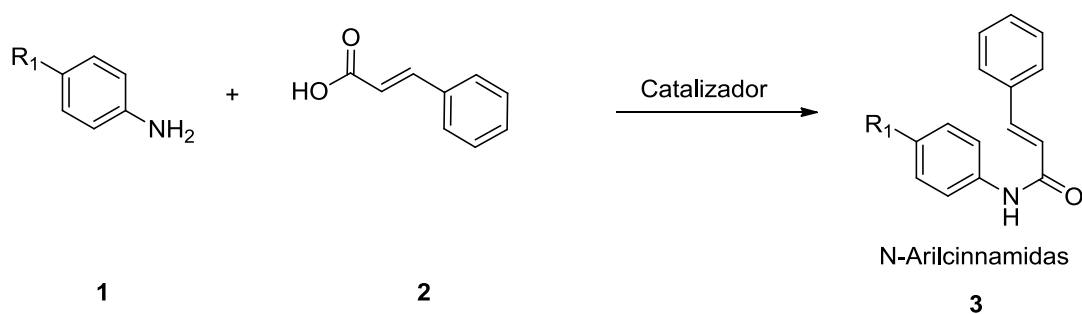
De acuerdo con estos resultados, se realizó inicialmente la reacción entre el ácido cinámico y la anilina bajo estas condiciones. Sin embargo, después de 24 horas en el crudo de reacción había gran cantidad de anilina, pero se observó la generación del producto esperado y se obtuvo con un rendimiento del 5% luego de purificación en columna (Tabla 1, entrada 1).

Dados estos resultados se procedió a utilizar *p*-metoxianilina, ya que debido a la presencia de un grupo electrodonador en el anillo aromático se esperaba una mejora en el rendimiento de la reacción, sin embargo luego de 16 horas de iniciada la reacción había gran cantidad de *p*-metoxianilina y se observó un producto, que a las 20 horas de reacción desapareció y se observó la presencia de un nuevo producto más polar. Luego de purificación en columna no se obtuvo el producto esperado (Tabla 1, entrada 6).

Finalmente dados los resultados obtenidos, se procedió a utilizar otros catalizadores y agentes de activación reportados en la literatura, para la obtención de las amidas de interés, los resultados se observan en la tabla 1.

<sup>14</sup> Barajas, J. G. H.; Méndez, L. Y. V.; Kouznetsov, V. V.; Stashenko, E. E. Efficient Synthesis of New *N*-Benzyl- or *N*-(2-Furylmethyl)cinnamamides Promoted by the 'Green' Catalyst Boric Acid, and Their Spectral Analysis. *Synthesis*, **2008**, 3, 377-382.

**Esquema 13.** Preparación de *N*-arilcinnamidas a partir de ácido cinámico y anilinas



**Tabla 1.** Ensayos de Amidación de ácido cinámico con anilinas

Entrada	R1	Catalizador/Agente de condensación (% molar)	Disolvente	Temperatura [°C]	% Rendimiento
1	H	BOH <sub>3</sub> (10)	Tolueno	110	5
2	H	TiO <sub>2</sub> .SO <sub>4</sub> (0.011)	—	115	10
3	H	DCC (100)	THF	70	—
4	H	MIBA (10)	Diclorometano	50	—
5	H	MIBA (10)	Tolueno	110	20
6	OMe	BOH <sub>3</sub> (10)	Tolueno	110	—
7	OMe	BOH <sub>3</sub> (10)	—	140	20
8	OMe	MIBA (10)	Diclorometano	50	—
9	OMe	MIBA (10)	Tolueno	110	33
10	Metilendioxi	BOH <sub>3</sub> (10)	—	140	35
11	I	BOH <sub>3</sub> (10)	—	140	—

DCC: N,N'-diclohexilcarbodiimida; MIBA: ácido 2-yodo-5-metoxibenceno borónico

Dados los bajos rendimientos obtenidos en la síntesis de *N*-arilcinnamamidas, se buscó realizar la síntesis de dichas estructuras utilizando el cloruro de cinamoílo, los resultados se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Ensayos de Amidación de cloruro de cinamoílo con anilinas

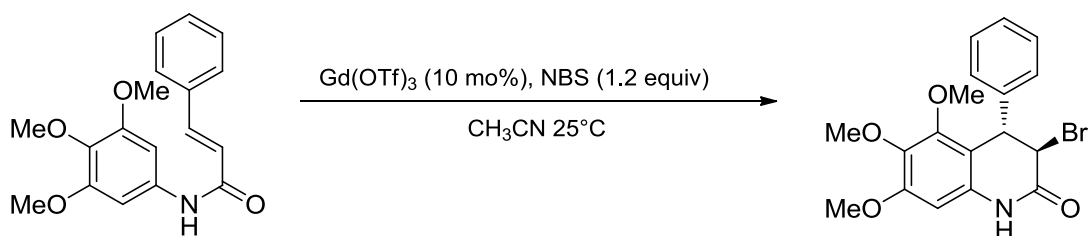
Entrada	R1	Disolvente	Temperatura [°C]	Tiempo de reacción [h]	% Rendimiento
1	H	Diclorometano	0	2	88
2	OMe	Diclorometano	0	2	92
3	OEt	Diclorometano	0	2	90
4	Me	Diclorometano	0	2	91
5	Et	Diclorometano	0	2	94
6	Br	Diclorometano	0	2	92
7	I	Diclorometano	0	2	93
8	CF <sub>3</sub>	Diclorometano	0	2	95
9	3,4,5-OMe	Diclorometano	0	2	91
10	OH	Diclorometano	0	2	88

## 7.2 Síntesis de 4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-onas

Luego de tener suficiente cantidad molar de las *N*-arilcinnamamidas se procedió a establecer los ensayos de ciclación intramolecular, los resultados se muestran en la Tabla 3.

De acuerdo a los reportes descritos por Hajra,<sup>15</sup> para llevar a cabo la halo-hidroarilación de las *N*-arilcinnamamidas, se realizó inicialmente la reacción entre la *N*-(3,4,5-trimetoxifenil)cinnamamida y *N*-bromosuccinimida, adicionando la NBS gota a gota sobre la *N*-arilcinnamamida y el Gd(OTf)<sub>3</sub> disueltos en acetonitrilo, se observó la formación de un producto, el cual no era el producto cíclico esperado, en lugar de ello se produjo la bromación de la amida precursora en el anillo proveniente de la anilina (Tabla 3, entrada 1). Así mismo se invirtió el orden de adición de los reactivos, pero en este caso adicionando gota a gota la *N*-arilcinnamida sobre la NBS y el Gd(OTf)<sub>3</sub> disueltos en acetonitrilo, pero igualmente se generó el subproducto bromado (Tabla 3, entrada 2)

**Esquema 14.** Preparación de 4-aryl-3-bromo-3,4-dihidroquinolin-2-onas a partir de *N*-arilcinnamamidas



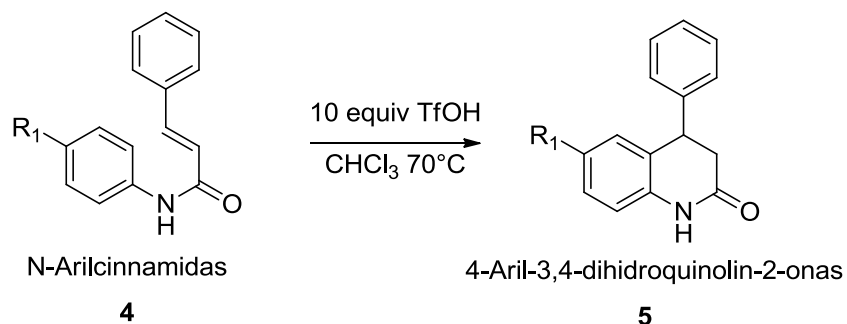
**Tabla 3.** Ensayos de halo-hidroarilación de *N*-arilcinnamamidas

Entrada	R1	Catalizador (% molar)/Agente donante de halógeno(# equiv)	Disolvente	Temperatura [°C]	% Rendimiento
1	3,4,5-OMe	Gd(OTf) <sub>3</sub> (10)/NBS(1.2)	MeCN	25	—
2	3,4,5-OMe	Gd(OTf) <sub>3</sub> (10)/NBS(1.2)	MeCN	25	—

<sup>15</sup> Hajra, S.; Maji, B.; Karmakar, A. Lewis acid catalyzed intramolecular halo-arylation of tethered alkenes using *N*-halosuccinimide (NXS) as the halogen source: a general method for the synthesis of chromanones, chromans, quinolones, tetrahydroquinolines and tetralins. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8599-8603.

Finalmente dados los resultados obtenidos con esta metodología se procedió a realizar la hidroarilación de las *N*-arilcinnamidas utilizando ácido triflico como catalizador (Esquema 15)<sup>16</sup>

**Esquema 15.** Preparación de 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas a partir de *N*-arilcinnamidas



Se realizó inicialmente la reacción con *N*-(3,4,5-trimetoxifenil)cinnamamida y TfOH, pero luego de 6 horas en el crudo de reacción sólo se observaba una marca con un  $R_f$  muy similar al de la amida precursora, por tanto se procedió a detener la reacción, y luego de llevar a cabo la purificación y caracterización estructural, se confirmó que no hubo reacción. (Tabla 4, entrada 1). Debido a que la amida utilizada tenía trimetoxisustitución en el anillo aromático, se procedió a utilizar *N*-(4-metoxifenil)cinnamamida, bajo las mismas condiciones de reacción, y a las 0.5 horas de iniciada la reacción se observó la aparición de un producto con un  $R_f$  inferior al de la amida precursora, y luego de 6 horas se detuvo la reacción ya que no se observó la amida precursora, y la marca del posible producto estaba muy intensa (Tabla 4, entrada 2).

**Tabla 4.** Ensayos de hidroarilación de *N*-arilcinnamidas.

Entrada	R1	Catalizador (# equiv)	Disolvente	Temperatura [°C]	% Rendimiento
1	3,4,5-OMe	TfOH (10)	CHCl <sub>3</sub>	70	—
2	OMe	TfOH (10)	CHCl <sub>3</sub>	70	96

Luego de obtener tan excelente rendimiento del producto cíclico de interés, se procedió a utilizar dicha metodología con las demás amidas sintetizadas y los resultados se muestran en la Tabla 5.

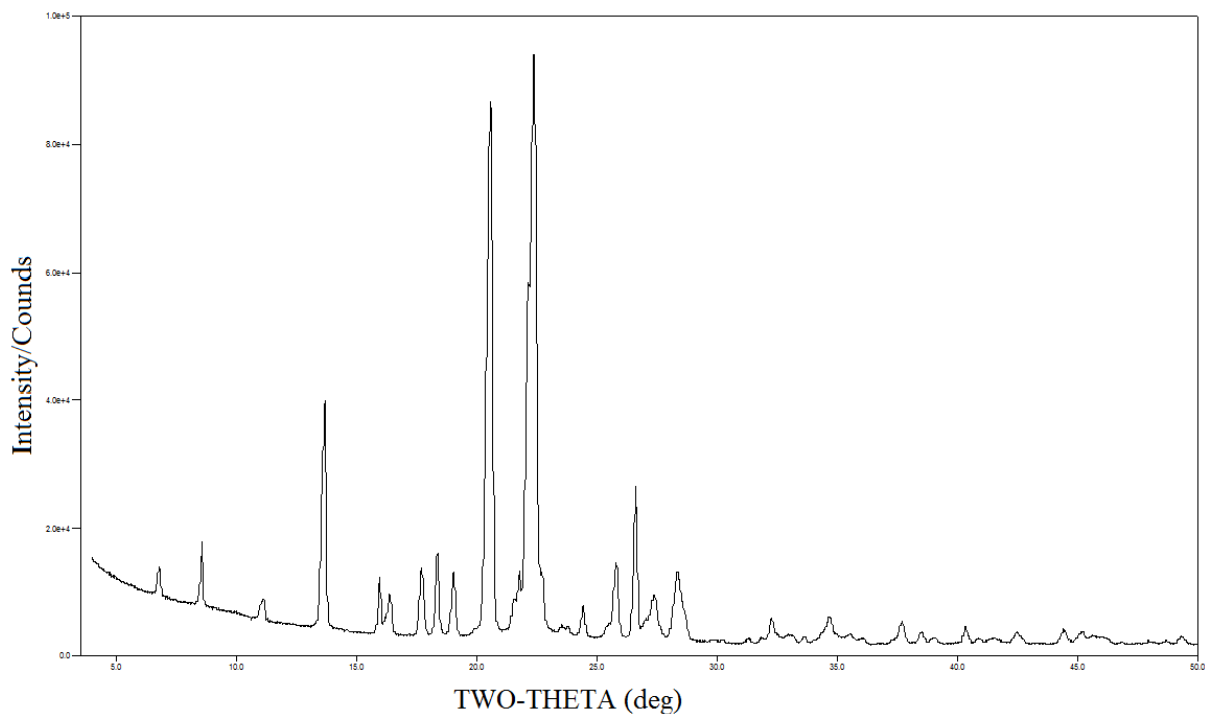
**Tabla 5.** Ensayos de hidroarilación de *N*-arilcinnamidas utilizando ácido tríflico

Entrada	R1	Disolvente	Temperatura [°C]	Tiempo de reacción [h]	% Rendimiento
1	H	CHCl <sub>3</sub>	70	2	99
2	OMe	CHCl <sub>3</sub>	70	2	96
3	OEt	CHCl <sub>3</sub>	70	2	93
4	Me	CHCl <sub>3</sub>	70	2	92
5	Et	CHCl <sub>3</sub>	70	2	85
6	Br	CHCl <sub>3</sub>	70	2	75
7	I	CHCl <sub>3</sub>	70	2	87
8	CF <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub>	70	6	58
9	3,4,5-OMe	CHCl <sub>3</sub>	70	2	—
10	OH	CHCl <sub>3</sub>	70	2	94

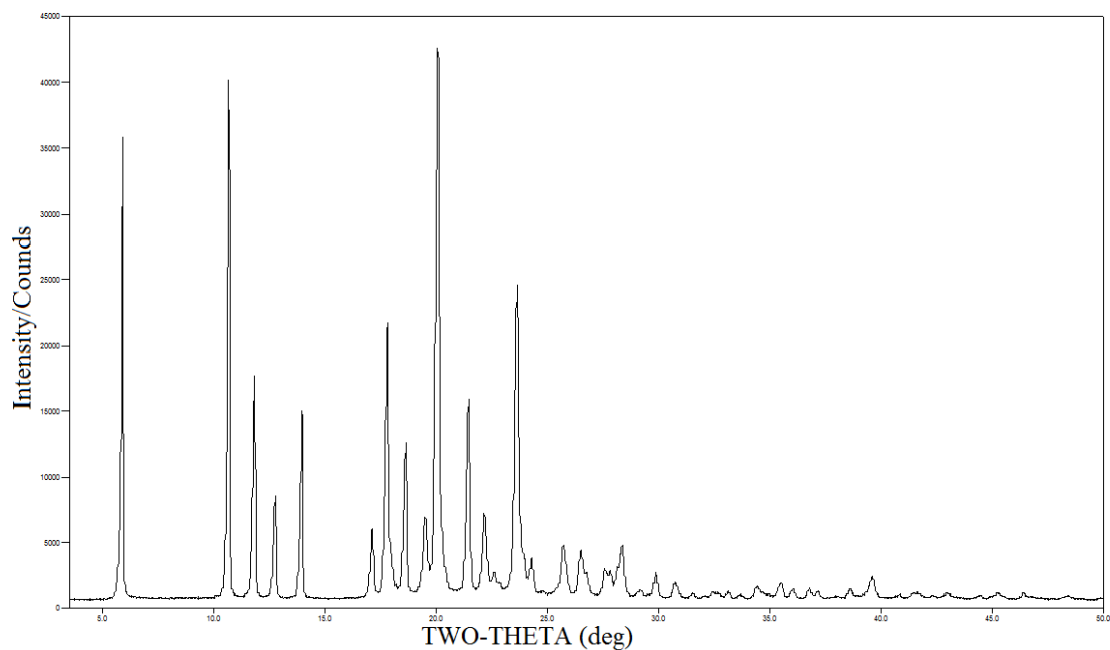
### 7.3 Elucidación de la estructura cristalina de los compuestos **4h** y **5h** por Difracción de Rayos X en Polvo

Los patrones experimentales de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de los compuestos **4h** y **5h** se muestran en la Figura 2 y la Figura 3, respectivamente, y sus datos de XRPD se dan en la Tabla 6 (compuesto **4h**) y la Tabla 7 (compuesto **5h**). La indexación de los patrones XRPD experimentales se realizaron utilizando el programa DICVOL06 (Boultif and Louër, 2006) con un error absoluto de  $0.03^\circ 2\theta$ . Los compuestos **4h** y **5h** cristalizan en un sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/c$  (No.14) estimado por el programa CHEKCELL (Laugier and Bochu, 2002), que eran compatibles con las ausencias sistemáticas y con la densidad cristalina ( $1.30 \text{ g / cm}^3$  (**4h**) y  $1.29 \text{ g / cm}^3$  (**5h**)). Los parámetros de la celda unidad fueron refinados con el programa NBS\*AIDS83 (Mighell *et al.*, 1981). Los datos de la celda unidad, los valores de  $M_{20}$  (de Wolff, 1968) y (Smith and Snyder, 1979) se presentan en la Tabla 8.

**Figura 11:** Patrón de difracción de rayos X en polvo de *N*-(4-(trifluorometil)fenil)cinnamamida (**4h**)



**Figura 12:** Patrón de difracción de rayos X en polvo de 4-aryl-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2-ona (**5h**)



**Tabla 6.** Datos de difracción de rayos X en polvo de *N*-(4-(trifluorometil) fenil)cinnamamida (**4h**).

$2\theta_{\text{obs}}$ (°)	$d_{\text{obs}}$ (Å)	$(I/I_0)_{\text{obs}}$	$h$	$k$	$l$	$2\theta_{\text{calc}}$ (°)	$d_{\text{calc}}$ (Å)	$\Delta 2\theta$ (°)
6.855	12.8844	49	1	0	0	6.848	12.8969	-0.007
8.629	10.2391	109	0	0	2	8.618	10.2521	-0.011
11.159	7.9227	35	1	0	2	11.171	7.9139	0.012
13.722	6.4481	389	2	0	0	13.721	6.4484	-0.001
16.030	5.5245	99	-2	0	2	16.010	5.5315	-0.020
16.438	5.3883	69	2	0	2	16.438	5.3882	0.000
17.274	5.1294	4	0	0	4	17.285	5.1260	0.011
17.763	4.9893	119	0	1	1	17.764	4.9889	0.001
18.429	4.8104	145	-1	0	4	18.423	4.8119	-0.006
18.595	4.7679	9	1	1	0	18.557	4.7776	-0.038
18.829	4.7091	11	1	0	4	18.799	4.7167	-0.030
19.040	4.6574	110	-1	1	1	19.013	4.6641	-0.027
19.095	4.6441	44	1	1	1	19.104	4.6419	0.009

---

19.326	4.5891	1	0	1	2	19.291	4.5974	-0.035
20.453	4.3387	430	-1	1	2	20.407	4.3484	-0.046
20.609	4.3063	912	1	1	2	20.578	4.3127	-0.031
20.634	4.3011	432	3	0	0	20.644	4.2990	0.010
21.614	4.1082	39	0	1	3	21.606	4.1098	-0.008
21.840	4.0662	115	-2	0	4	21.815	4.0708	-0.025
22.214	3.9986	596	-3	0	2	22.171	4.0063	-0.043
22.453	3.9566	1000	2	0	4	22.451	3.9570	-0.002
22.816	3.8945	109	1	1	3	22.806	3.8961	-0.010
23.608	3.7656	21	-2	1	2	23.601	3.7667	-0.007
23.854	3.7273	19	2	1	2	23.898	3.7205	0.044
24.484	3.6328	59	0	1	4	24.497	3.6308	0.013
25.529	3.4864	22	-2	1	3	25.476	3.4936	-0.053
25.853	3.4434	131	2	1	3	25.890	3.4386	0.037
26.667	3.3401	288	-3	0	4	26.650	3.3422	-0.017
26.779	3.3264	45	-1	0	6	26.771	3.3274	-0.008
27.051	3.2936	36	-3	1	0	27.010	3.2985	-0.041
27.136	3.2835	47	1	0	6	27.167	3.2798	0.031
27.429	3.2491	77	3	0	4	27.441	3.2477	0.012
27.479	3.2433	53	3	1	1	27.461	3.2453	-0.018
27.661	3.2223	25	4	0	0	27.645	3.2242	-0.016
27.831	3.2030	11	0	1	5	27.801	3.2065	-0.030
28.231	3.1586	75	-3	1	2	28.212	3.1607	-0.019
28.402	3.1399	121	2	1	4	28.436	3.1363	0.034
28.501	3.1292	92	-1	1	5	28.508	3.1284	0.007
28.591	3.1196	64	3	1	2	28.589	3.1198	-0.002
28.741	3.1037	43	-4	0	2	28.760	3.1017	0.019
28.818	3.0955	33	1	1	5	28.821	3.0953	0.003
29.928	2.9832	4	2	0	6	29.922	2.9838	-0.006
30.304	2.9470	4	3	1	3	30.325	2.9450	0.021

---

---

31.370	2.8493	7	0	1	6	31.403	2.8464	0.033
31.911	2.8022	11	-3	1	4	31.908	2.8025	-0.003
31.981	2.7962	8	-1	1	6	32.010	2.7938	0.029
32.324	2.7673	45	-4	0	4	32.343	2.7658	0.019
32.557	2.7481	17	3	1	4	32.581	2.7461	0.024
32.771	2.7306	10	-4	1	0	32.756	2.7319	-0.015
32.971	2.7145	15	-3	0	6	32.979	2.7139	0.008
33.145	2.7006	15	4	1	1	33.163	2.6992	0.018
33.231	2.6939	13	4	0	4	33.228	2.6941	-0.003
33.693	2.6580	13	-4	1	2	33.717	2.6561	0.024
33.991	2.6353	3	3	0	6	33.956	2.6380	-0.035
34.091	2.6278	7	-2	1	6	34.094	2.6276	0.003
34.146	2.6237	10	4	1	2	34.146	2.6237	0.000
34.499	2.5977	22	-3	1	5	34.484	2.5988	-0.015
34.682	2.5844	33	2	1	6	34.729	2.5810	0.047
34.758	2.5789	48	5	0	0	34.752	2.5794	-0.006
34.851	2.5722	29	0	2	0	34.858	2.5718	0.007
34.995	2.5620	19	0	0	8	34.980	2.5630	-0.015
35.061	2.5573	13	-4	1	3	35.043	2.5586	-0.018
35.111	2.5538	11	0	2	1	35.140	2.5518	0.029
35.221	2.5461	10	0	1	7	35.231	2.5454	0.010
35.496	2.5270	14	-1	0	8	35.481	2.5280	-0.015
35.583	2.5210	18	1	2	0	35.567	2.5221	-0.016
35.731	2.5109	9	-1	1	7	35.755	2.5093	0.024
35.831	2.5041	6	-1	2	1	35.818	2.5050	-0.013
35.951	2.4960	7	0	2	2	35.974	2.4945	0.023
36.097	2.4863	8	1	1	7	36.112	2.4853	0.015
36.650	2.4500	1	-1	2	2	36.614	2.4523	-0.036
36.842	2.4377	1	-4	1	4	36.870	2.4359	0.028
37.321	2.4075	5	0	2	3	37.329	2.4070	0.008

---

---

37.352	2.4056	6	-2	0	8	37.346	2.4059	-0.006
37.627	2.3886	15	2	2	0	37.624	2.3888	-0.003
37.711	2.3835	35	4	1	4	37.661	2.3865	-0.050
37.751	2.3810	39	-4	0	6	37.768	2.3800	0.017
37.881	2.3732	26	-2	2	1	37.839	2.3757	-0.042
37.981	2.3672	7	2	2	1	37.937	2.3698	-0.044
38.081	2.3612	3	1	2	3	38.071	2.3618	-0.010
38.291	2.3487	9	2	1	7	38.313	2.3474	0.022
38.554	2.3333	20	-2	2	2	38.576	2.3320	0.022
38.761	2.3213	4	2	2	2	38.767	2.3209	0.006
38.961	2.3098	9	4	0	6	38.926	2.3118	-0.035
39.100	2.3019	9	-4	1	5	39.136	2.2999	0.036
39.171	2.2979	7	-5	1	1	39.172	2.2979	0.001
39.231	2.2946	4	0	1	8	39.241	2.2940	0.010
40.291	2.2366	4	5	1	2	40.282	2.2371	-0.009
40.401	2.2308	32	-3	0	8	40.412	2.2302	0.011
40.881	2.2057	4	3	2	0	40.856	2.2070	-0.025
40.908	2.2043	9	-5	1	3	40.949	2.2022	0.041
41.031	2.1980	5	-3	2	1	41.034	2.1978	0.003
41.401	2.1792	7	-2	1	8	41.398	2.1793	-0.003
41.415	2.1785	9	0	2	5	41.409	2.1788	-0.006
41.541	2.1721	10	3	0	8	41.508	2.1738	-0.033
41.611	2.1687	8	5	1	3	41.630	2.1677	0.019
42.101	2.1445	3	2	1	8	42.118	2.1437	0.017
42.528	2.1240	22	-5	1	4	42.537	2.1235	0.009
42.666	2.1174	14	-6	0	2	42.693	2.1161	0.027
42.811	2.1106	10	-3	2	3	42.836	2.1094	0.025
42.881	2.1073	4	4	1	6	42.853	2.1086	-0.028
43.251	2.0901	1	3	2	3	43.231	2.0911	-0.020
43.283	2.0887	2	-5	0	6	43.293	2.0882	0.010

---

44.251	2.0452	6	-3	1	8	44.230	2.0461	-0.021
44.401	2.0386	17	-3	2	4	44.412	2.0382	0.011
44.481	2.0352	28	-4	0	8	44.475	2.0354	-0.006
44.591	2.0304	22	5	0	6	44.588	2.0305	-0.003
45.231	2.0031	24	-6	0	4	45.231	2.0032	0.000
45.421	1.9952	14	4	2	1	45.368	1.9974	-0.053
45.706	1.9834	16	6	1	0	45.710	1.9833	0.004
46.091	1.9678	13	-2	2	6	46.088	1.9679	-0.003
46.341	1.9577	9	-6	1	2	46.359	1.9570	0.018
46.867	1.9370	4	6	1	2	46.854	1.9375	-0.013
47.341	1.9187	3	-6	1	3	47.344	1.9185	0.003
47.626	1.9079	3	1	2	7	47.678	1.9059	0.052
48.064	1.8915	8	-1	1	10	48.060	1.8916	-0.004
48.767	1.8658	8	-6	1	4	48.746	1.8666	-0.021
49.373	1.8444	19	-6	0	6	49.388	1.8438	0.015
49.489	1.8403	7	-2	1	10	49.492	1.8402	0.003
49.664	1.8342	5	-5	1	7	49.639	1.8351	-0.025

**Tabla 7.** Datos de difracción de rayos X en polvo de 4-aryl-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2-ona (5h)

$2\theta_{\text{obs}}$ (°)	$d_{\text{obs}}$ (Å)	$(I/I_0)_{\text{obs}}$	$h$	$k$	$l$	$2\theta_{\text{calc}}$ (°)	$d_{\text{calc}}$ (Å)	$\Delta 2\theta$ (°)
5.937	14.8744	753	1	0	0	5.916	14.9273	-0.021
10.160	8.6994	7	-1	0	2	10.182	8.6810	0.022
10.710	8.2538	957	0	0	2	10.687	8.2713	-0.023
11.850	7.4622	399	2	0	0	11.848	7.4637	-0.002
12.777	6.9228	184	-2	0	2	12.787	6.9175	0.010
13.971	6.3338	341	1	0	2	13.974	6.3322	0.003
17.145	5.1677	123	-3	0	2	17.158	5.1638	0.013
17.812	4.9757	494	3	0	0	17.812	4.9758	0.000

---

17.970	4.9323	76	0	1	1	17.962	4.9345	-0.008
18.638	4.7570	276	2	0	2	18.648	4.7545	0.010
19.534	4.5407	136	1	1	1	19.529	4.5419	-0.005
20.096	4.4150	1000	-1	0	4	20.092	4.4158	-0.004
20.270	4.3775	130	0	1	2	20.240	4.3839	-0.030
20.470	4.3352	41	-2	1	1	20.465	4.3361	-0.005
21.471	4.1353	352	0	0	4	21.469	4.1357	-0.002
22.190	4.0029	148	1	1	2	22.180	4.0047	-0.010
22.312	3.9813	73	-4	0	2	22.311	3.9815	-0.001
22.410	3.9641	32	-3	0	4	22.447	3.9576	0.037
22.631	3.9259	39	2	1	1	22.626	3.9267	-0.005
22.840	3.8904	22	-1	1	3	22.834	3.8914	-0.006
23.648	3.7593	560	-2	1	3	23.646	3.7596	-0.002
23.796	3.7362	212	4	0	0	23.824	3.7318	0.028
23.926	3.7162	72	3	0	2	23.943	3.7136	0.017
24.316	3.6575	69	1	0	4	24.295	3.6607	-0.021
24.813	3.5854	7	3	1	0	24.815	3.5850	0.002
25.438	3.4987	14	2	1	2	25.431	3.4996	-0.007
25.732	3.4594	74	1	1	3	25.729	3.4598	-0.003
25.741	3.4582	93	-4	0	4	25.737	3.4587	-0.004
25.850	3.4438	42	-3	1	3	25.869	3.4414	0.019
26.535	3.3565	82	-1	1	4	26.525	3.3577	-0.010
26.765	3.3281	41	3	1	1	26.755	3.3294	-0.010
27.616	3.2275	52	0	1	4	27.599	3.2295	-0.017
27.836	3.2025	45	-5	0	2	27.855	3.2003	0.019
28.186	3.1635	55	2	0	4	28.162	3.1661	-0.024
28.372	3.1432	91	-4	1	1	28.370	3.1434	-0.002
29.209	3.0550	13	-4	1	3	29.202	3.0557	-0.007
29.490	3.0265	7	-4	1	0	29.497	3.0259	0.007
29.552	3.0203	4	4	0	2	29.571	3.0184	0.019

---

---

29.586	3.0169	7	3	1	2	29.594	3.0161	0.008
29.886	2.9873	45	1	1	4	29.884	2.9875	-0.002
30.649	2.9147	10	-2	1	5	30.627	2.9167	-0.022
30.758	2.9046	27	-1	0	6	30.758	2.9046	0.000
31.099	2.8735	2	-4	1	4	31.086	2.8747	-0.013
31.556	2.8329	9	4	1	1	31.548	2.8336	-0.008
32.086	2.7873	4	0	1	5	32.093	2.7867	0.007
32.449	2.7570	13	0	0	6	32.447	2.7571	-0.002
32.676	2.7383	10	-4	0	6	32.673	2.7386	-0.003
32.727	2.7342	9	3	0	4	32.740	2.7332	0.013
33.064	2.7071	9	3	1	3	33.125	2.7022	0.061
33.152	2.7001	13	2	1	4	33.153	2.7000	0.001
33.664	2.6602	5	-6	0	2	33.646	2.6615	-0.018
33.803	2.6496	4	-4	1	5	33.776	2.6516	-0.027
34.323	2.6106	12	4	1	2	34.377	2.6066	0.054
34.428	2.6029	25	1	1	5	34.457	2.6007	0.029
34.727	2.5812	11	-6	0	4	34.716	2.5819	-0.011
34.942	2.5658	8	-2	1	6	34.942	2.5657	0.000
35.125	2.5528	5	1	0	6	35.136	2.5520	0.011
35.286	2.5415	6	-1	2	1	35.294	2.5409	0.008
35.393	2.5341	14	-1	1	6	35.419	2.5323	0.026
35.469	2.5288	28	-5	0	6	35.451	2.5301	-0.018
35.493	2.5272	25	-3	1	6	35.524	2.5250	0.031
35.990	2.4934	12	1	2	1	35.975	2.4944	-0.015
36.070	2.4881	18	6	0	0	36.073	2.4879	0.003
36.206	2.4790	3	-1	2	2	36.230	2.4774	0.024
36.482	2.4609	9	-2	2	1	36.517	2.4586	0.035
36.794	2.4408	21	5	1	1	36.793	2.4408	-0.001
36.940	2.4314	8	0	1	6	36.919	2.4328	-0.021
37.171	2.4169	15	3	1	4	37.180	2.4163	0.009

---

---

37.798	2.3782	4	4	0	4	37.814	2.3772	0.016
37.989	2.3667	6	-6	1	2	37.994	2.3664	0.005
38.460	2.3388	10	-2	2	3	38.479	2.3377	0.019
38.631	2.3288	19	2	0	6	38.644	2.3280	0.013
39.310	2.2901	14	1	1	6	39.341	2.2884	0.031
39.610	2.2735	42	5	1	2	39.603	2.2739	-0.007
39.850	2.2603	7	1	2	3	39.856	2.2600	0.006
40.166	2.2433	3	-6	1	0	40.193	2.2418	0.027
40.340	2.2340	2	-1	1	7	40.357	2.2331	0.017
40.645	2.2179	5	-6	1	5	40.595	2.2205	-0.050
40.833	2.2082	7	-2	0	8	40.838	2.2079	0.005
41.125	2.1932	2	0	2	4	41.148	2.1920	0.023
41.496	2.1744	10	6	0	2	41.463	2.1760	-0.033
41.687	2.1649	12	-4	2	1	41.695	2.1645	0.008
42.204	2.1395	3	2	2	3	42.159	2.1417	-0.045
42.339	2.1330	8	7	0	0	42.351	2.1325	0.012
42.492	2.1257	5	4	2	0	42.508	2.1249	0.016
42.930	2.1050	11	-6	1	6	42.912	2.1059	-0.018
45.173	2.0056	7	6	1	2	45.172	2.0056	-0.001
45.270	2.0015	11	-4	1	8	45.280	2.0011	0.010
46.413	1.9548	13	1	0	8	46.414	1.9548	0.001
46.812	1.9391	4	-7	1	6	46.848	1.9377	0.036
47.293	1.9205	3	0	1	8	47.308	1.9199	0.015
47.684	1.9057	3	7	0	2	47.684	1.9057	0.000
48.219	1.8858	6	0	2	6	48.219	1.8857	0.000
48.407	1.8789	8	3	2	4	48.430	1.8780	0.023
48.965	1.8588	4	4	2	3	48.958	1.8590	-0.007
49.829	1.8285	4	1	1	8	49.831	1.8285	0.002

---

**Tabla 8.** Datos Estructura cristalina der *N*-(4-(trifluorometil) fenil) cinnamamida (**4h**) y 4-aryl-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2-ona (**5h**)

Información	<b>4h</b>	<b>5h</b>
Sistema Cristalino	Monoclinico	Monoclinico
Grupo Espacial	P21/c	P21/c
<i>a</i> (Å)	12.902 (2)	16.002 (3)
<i>b</i> (Å)	5.144 (1)	5.170 (1)
<i>c</i> (Å)	20.5013 (5)	17.733 (3)
$\beta$ (°)	91.67 (2)	111.11 (2)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	1360.7 (4)	1368.5 (3)
<i>Z</i>	4	4
<i>M</i> <sub>20</sub>	16.1	28.3
<i>F</i> <sub>30</sub>	38.0 (0.0202. 39)	69.9 (0.0110. 39)
<i>D</i> <sub>m</sub>	1.30g/cm <sup>3</sup>	1.29g/cm <sup>3</sup>

## 8. CONCLUSIONES

La síntesis de *N*-arilcinnamamidas a partir de anilinas y ácido cinámico utilizando diferentes catalizadores (ácido bórico, MIBA, TiO<sub>2</sub>.SO<sub>4</sub>) no son protocolos eficientes en la obtención de dichos derivados ya que los rendimientos de reacción son muy bajos y aunque se aumente el tiempo de reacción no se incrementa el producto de interés.

Se sintetizó una nueva serie de análogos a las aventranamidas (**4a**– **4h**), a partir de anilinas comerciales y cloruro de cinamoilo, obteniéndose dichos productos en cortos tiempos de reacción y excelentes rendimientos.

La síntesis de 4-aril-3-bromo-3,4-dihidroquinolin-2-onas no fue posible llevarla a cabo por medio de la halo-hidroarilación, ya que al utilizar dicho procedimiento se obtuvo fue la bromación de la *N*-arilcinnamamida en anillo aromático proveniente de la anilina, y por tanto el uso de otros protocolos sintéticos fue necesario.

Se sintetizó una pequeña biblioteca de 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas (**5a**– **5h**), a partir de *N*-arilcinnamamidas y ácido tríflico, obteniéndose rendimientos del 58-99% y comprobándose la efectividad de dicho protocolo para la síntesis de estos derivados al tenerse diferentes tipos de sustituyente en el anillo aromático.

Se llevó a cabo la caracterización del sistema cristalino de *N*-(4-(trifluorometil) fenil) cinnamamida (**4h**) y 4-aril-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2-ona (**5h**), por difracción de Rayos X de polvo, encontrándose que los compuestos **4h** y **5h** cristalizan en un sistema monoclinico con grupo espacial *P*2<sub>1</sub>/*c* (No.14).

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Lee-Manion, A. M.; Price, R. K.; Strain, J. J.; Dimberg, L. H.; Sunnerheim, K.; Welch, R. W. In Vitro Antioxidant Activity and Antigenotoxic Effects of Avenanthramides and Related Compounds *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, *57*, 10619-10624.
2. Wise, M.L. Effect of Chemical Systemic Acquired Resistance Elicitors on Avenanthramide Biosynthesis in Oat (*Avena sativa*). *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 7028-7038.
3. Guo, W.; Nie, L.; Wu, D.; Wise, M. L.; Collins, F. W.; Meydani, S. N.; Meydani, M. Avenanthramides Inhibit Proliferation of Human Colon Cancer Cell Lines In Vitro. *Nutr. Cancer*, **2010**, *62*, 1007-1016.
4. Liu, S.; Yang, N.; Hou, Z. H.; Yao, Y.; Lu, L.; Zhou, X. R.; Ren, G. X. Antioxidant Effects of Oats Avenanthramides on Human Serum. *Agr. Sci. China*, **2011**, *10*, 1301-1305.
5. Bratt, K.; Sunnerheim, K.; Bryngelsson, S.; Fagerlund, A.; Engman, L.; Andersson, R. E.; Dimberg, L. H. Avenanthramides in oats (*Avena sativa* L.) and structure-antioxidant activity relationships. *J. Agric. Food Chem.*, **2003**, *51*, 594-600.
6. Fagerlund, A.; Sunnerheim, K.; Dimberg, L. H. Radical-scavenging and antioxidant activity of avenanthramides. *Food Chem.*, **2009**, *113*, 550-556.
7. 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.
8. Urbina, J. M.; Cortés, J. C.; Palma, A.; López, S. N.; Zacchino, S. A.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C. Kouznetsov, V. V. Inhibitors of the fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-*N*-arylamine-1-butenes and related compounds with inhibitory activities on  $\beta$  (1–3) glucan and chitin synthases. *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, *8*, 691-698.
9. Suvire, F. D.; Sortino, M.; Kouznetsov, V. V.; Vargas M, L. Y.; Zacchino, S. A.; Cruz, U. M.; Enriz, R. D. Structure-activity relationship study of homoallylamines and related derivatives acting as antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 1851-1862.
10. Meléndez Gómez, C. M.; Kouznetsov, V. V.; Sortino, M. A.; Álvarez, S. L.; Zacchino, S. A. In vitro antifungal activity of polyfunctionalized 2-(hetero)arylquinolines prepared through imino Diels–Alder reactions. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 7908-7920.
11. Nikitina, E. V.; Khrustalev, V. N.; Grudin, D. G.; Toze, F. A.; Kouznetsov, V. V.; Zubkov, F. I. First example of Diels-Alder reaction in the 2,3,4,4a-tetrahydroquinoline

- series. Synthesis of hydrogenated 5,8-ethanoquinolines. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2889-2894.
12. Méndez, L. Y. V.; Zacchino, S. A.; Kouznetsov, V. V. Synthesis of new 4-methyl-2-(4-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolines as potent antifungal compounds. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 105-111.
  13. Huang, C. C.; Chang, N. C. New approach to 2-quinolinones. *Organic letters*. **2008**, *10*, 673-676.
  14. Spring, D. R. Chemical genetics to chemical genomics: small molecules offer big insights. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 472-482.
  15. Rojas-Ruiz, F. A.; Vargas-Méndez, L. Y.; Kouznetsov, V. V. Challenges and Perspectives of Chemical Biology, a Successful Multidisciplinary Field of Natural Sciences. *Molecules*, **2011**, *16*, 2672-2687.
  16. Zammit, S. C.; Cox, A. J.; Gow, R. M.; Zhang, Y.; Gilbert, R. E.; Krum, H.; Kelly, D. J.; Williams, S. J. Evaluation and optimization of antifibrotic activity of cinnamoyl anthranilates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 7003-7006.
  17. Kawashima, Y.; Niwa, T.; Takeuchi, H.; Hino, T.; Itoh, Y.; Furuyama, S. Characterization of Polymorphs of Tranilast Anhydrate and Tranilast Monohydrate When Crystallized by Two Solvent Change Spherical Crystallization Techniques. *J. Pharm. Sci.*, **1991**, *80*, 472-478.
  18. Vogt, F. G.; Cohen, D. E.; Bowman, J. D.; Spoor, G. P.; Zuber, G. E.; Trescher, G. A.; Dell'Orco, P. C.; Katrincic, L. M.; Debrosse, C.W.; Haltiwanger, R. C. Structural analysis of polymorphism and solvation in tranilast. *J. Pharm. Sci.*, **2005**, *94*, 651-665.
  19. Gordon, E.J. Small-Molecule Screening: It Takes a Village. *ACS Chem. Biol.*, **2007**, *2*, 9-16.
  20. Wilk, W.; Zimmermann, T. J.; Kaiser, M.; Waldmann, H. Principles, implementation, and application of biology-oriented synthesis (BIOS). *Biol. Chem.*, **2010**, *391*, 491-497.
  21. Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 7157-7259.
  22. Smith, J.M. Natural selection and the concept of a protein space. *Nature*, **1970**, *225*, 563-564.
  23. Vivanco, J. M.; Cosio, E.; Loyola-Vargas, V. M.; Flores, H. E. Mecanismos químicos de defensa en las plantas. *Inv. y Cie.*, **2005**, *341*, 68-75.

24. Pedras, M. S. C.; Yaya, E. E.; Glawischnig, E. The phytoalexins from cultivated and wild crucifers: chemistry and biology. *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, 28, 1381-1405.
25. Jahangir, M.; Kim, H. K.; Choi, Y. H.; Verpoorte, R. Health-affecting compounds in Brassicaceae. *Compr. Rev. Food. Sci. Food Saf.*, **2009**, 8, 31-43.
26. Holland, K.W.; O'Keefe, S.F. Recent applications of peanut phytoalexins. *Recent Pat. Food Nutr. Agric.*, **2010**, 2, 221-232.
27. Ng, T. B.; Ye, X. J.; Wong, J. H.; Fang, E. F.; Chan, Y. S.; Pan, W.; Ye, X. Y.; Wing Sze, S. C.; Zhang, K. Y.; Liu, F.; Wang, H. X. Glyceollin, a soybean phytoalexin with medicinal properties. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2011**, 90, 59-68.
28. Yang, L.; Browning, J. D.; Awika, J. M. Sorghum 3-deoxyanthocyanins possess strong phase II enzyme inducer activity and cancer cell growth inhibition properties. *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, 57, 1797-1804.
29. Smoliga, J. M.; Baur, J. A.; Hausenblas, H. A. Resveratrol and health-a comprehensive review of human clinical trials. *Mol. Nutr. Food Res.*, **2011**, 55, 1129-1141.
30. Ji, L. L.; Lay, D.; Chung, E.; Fu, Y.; Peterson, D. M. Effects of avenanthramides on oxidant generation and antioxidant enzyme activity in exercised rats. *Nutr. Res.*, **2003**, 23, 1579-1590.
31. Chen, C.Y. O.; Milbury, P. E.; Collins, F. W.; Blumberg, J. B.. Avenanthramides are bioavailable and have antioxidant activity in humans after acute consumption of an enriched mixture from oats. *J. Nutr.*, **2007**, 137, 1375-1382.
32. Chen, C. Y.O.; Milbury, P. E.; Kwak, H. K.; Collins, F. W.; Samuel, P.; Blumberg, J. B. Avenanthramides and phenolic acids from oats are bioavailable and act synergistically with vitamin C to enhance hamster and human LDL resistance to oxidation. *J. Nutr.*, **2004**, 134, 1459-1466.
33. Koenig, R. T.; Dickman, J. R.; Wise, M. L.; Ji, L. L. Avenanthramides Are bioavailable and accumulate in hepatic, cardiac, and skeletal muscle tissue following oral gavage in rats. *J. Agric. Food Chem.*, **2011**, 59, 6438-6443.
34. Leslie, B. J.; Holaday, C. R.; Nguyen, T.; Hergenrother, P. J. Phenylcinnamides as Novel Antimitotic Agents *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 3964-3972.
35. Mollinedo, F.; Gajate, C. Microtubules, microtubule-interfering agents and apoptosis. *Apoptosis*, **2003**, 8, 413-450.

36. Lv, N.; Song, M. Y.; Lee, Y. R.; Choi, H. N.; Kwon, K. B.; Park, J. W.; Park, B. H. Dihydroavenanthramide D protects pancreatic  $\beta$ -cells from cytokine and streptozotocin toxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2009**, *387*, 97-102.
37. Lee, Y.R.; Noh, E.M.; Oh, H.J.; Hur, H.; Kim, J.M.; Han, J.H.; Hwang, J.K.; Park, B.H.; Park, J.W.; Youn, H.J.; Jung, S.H.; Kim, B.S.; Jung, J.Y.; Lee, S.H.; Park, C.S.; Kim, J.S. Dihydroavenanthramide D inhibits human breast cancer cell invasion through suppression of MMP-9 expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2011**, *405*, 552-557.
38. Luqman, S.; Pezzuto, J. M. NF $\kappa$ B: A promising target for natural products in cancer chemoprevention. *Phytother. Res.*, **2010**, *24*, 949-963.
39. Rogosnitzky, M.; Danks, R.; Kardash, E. Therapeutic potential of tranilast, an anti-allergy drug, in proliferative disorders. *Anticancer Res.*, **2012**, *32*, 2471-2478.
40. Subramaniam, V.; Chakrabarti, R.; Prud'homme, G. J.; Jothy, S. Tranilast inhibits cell proliferation and migration and promotes apoptosis in murine breast cancer. *Anticancer Drugs*, **2010**, *21*, 351-361.
41. Izumi, K.; Mizokami, A.; Li, Y. Q.; Narimoto, K.; Sugimoto, K.; Kadono, Y.; Kitagawa, Y.; Konaka, H.; Koh, E.; Keller, E. T.; Namiki, M. Tranilast inhibits hormone refractory prostate cancer cell proliferation and suppresses transforming growth factor beta1-associated osteoblastic changes. *Prostate*, **2009**, *69*, 1222-1234.
42. Chakrabarti, R.; Subramaniam, V.; Abdalla, S.; Jothy, S.; Prud'homme, G. J. Tranilast inhibits the growth and metastasis of mammary carcinoma. *Anticancer Drugs*, **2009**, *20*, 334-345.
43. Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. Direct and Waste-Free Amidations and Cycloadditions by Organocatalytic Activation of Carboxylic Acids at Room Temperature. *Angew. Chem.*, **2008**, *120*, 2918-2921.
44. Tang, P. Boric Acid Catalyzed Amide Formation from Carboxylic Acids and Amines: N-Benzyl-4-phenylbutyramide. *Org. Synth.*, **2005**, *81*, 262-272.
45. Georgiou, I.; Ilyashenko, G.; Whiting, A. Synthesis of aminoboronic acids and their applications in bifunctional catalysis. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 756-768.
46. Charville, H.; Jackson, D.; Hodges, G.; Whiting, A. The thermal and boron-catalysed direct amide formation reactions: mechanistically understudied yet important processes. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 1813-1823.
47. Charville, H.; Jackson, D. A.; Hodges, G.; Whiting, A.; Wilson, M. R. The Uncatalyzed Direct Amide Formation Reaction—Mechanism Studies and the Key Role of Carboxylic Acid H-Bonding. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *30*, 5981-5990.

48. Nelson, P.; Pelter, A. Trisdialkylaminoboranes: new reagents for the synthesis of enamines and amides. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5142-5144.
49. Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. 3,4,5-Trifluorobenzeneboronic acid as an extremely active amidation catalyst. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4196-4197.
50. Barajas, J. G. H.; Méndez, L. Y. V.; Kouznetsov, V. V.; Stashenko, E. E. Efficient Synthesis of New *N*-Benzyl- or *N*-(2-Furylmethyl)cinnamamides Promoted by the 'Green' Catalyst Boric Acid, and Their Spectral Analysis. *Synthesis*, **2008**, *3*, 377-382.
51. Wang, C.; Yu, H.-Z.; Fu, Y.; Guo, Q.-X. Mechanism of arylboronic acid-catalyzed amidation reaction between carboxylic acids and amines. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 2140-2146.
52. Kimura, Y.; Kusano, M.; Koshino, H.; Uzawa, J.; Fujioka, S.; Tani, K. Penigequinolones A and B, pollen-growth inhibitors produced by *Penicilium sp.*, No. 410. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4961-4964.
53. Hayashi, H.; Nakatani, T.; Inoue, Y.; Teraguchi, S.; Nakayama, M.; Nozaki, H. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*. **1996**, *38*, 271. *Chem. Abstr.*, **1997**, *126*, 4457.
54. Kusano, M.; Koshino, H.; Uzawa, J.; Fujioka, S.; Kawano, T.; Kimura, Y. Nematicidal alkaloids and related compounds produced by the fungus *Penicillium cf. simplicissimum*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2000**, *64*, 2559-2568.
55. Schmeda-Hirschmann G.; Hormazabal E.; Astudillo L.; Rodríguez J.-A.; Theoduloz C. Secondary metabolites from endophytic fungi isolated from the Chilean gymnosperm *Prumnopitys andina* (Lleuque). *World J. Microb. Biot.*, **2005**, *21*, 27-32.
56. He, J.; Lion, U.; Sattler, I.; Gollmick, F. A.; Grabley, S.; Cai, J.; Meiners, M.; Schünke, H.; Schaumann, K.; Dechert, U Krohn, M. Diastereomeric Quinolinone Alkaloids from the Marine-Derived Fungus *Penicillium janczewskii*. *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 1397-1399.
57. Uchida, R.; Imasato, R.; Shiomi, K.; Tomoda, H.; Omura, S. Yaequinolones J1 and J2, novel insecticidal antibiotics from *Penicillium sp.* FKI-2140. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5701-5704.
58. Luqman, S.; Meena, A.; Singh, P.; Kondratyuk, T. P.; Marler, L. E.; Pezzuto, J. M.; Negi, A. S. Neoflavonoids and Tetrahydroquinolones as Possible Cancer Chemopreventive Agents. *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2012**, *80*, 616-624.
59. Buck, A. C.; Cox, R.; Rees, R. W.; Ebeling, L.; John, A. Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. *Br. J. Urol.*, **1990**, *66*, 398-404.

60. Rugendorff, E. W.; Weidner, W.; Ebeling, L.; Buck, A. C. Results of treatment with pollen extract (Cernilton<sup>R</sup> N) in chronic prostatitis and prostatodynia. *Br. J. Urol.*, **1993**, *71*, 433-438.
61. Roberts, K. P.; Iyer, R. A.; Prasad, G.; Liu, L. T.; Lind, R. E.; Hanna, P. E. Cyclic hydroxamic acid inhibitors of prostate cancer cell growth: selectivity and structure activity relationships. *Prostate*, **1998**, *34*, 92-99.
62. Wade Jr, L. G. Química Orgánica. 7 ed. México: Pearson Educación, **2011**, *2*, 773.
63. Czako, B.; Kürti, L. Strategic Application of Named Reactions in Organic Synthesis. *Friedel-Crafts alkylation*, Elsevier Academic Press **2005**, 178-179.
64. Foley, N. A.; Lee, J. P.; Ke, Z.; Gunnoe, T. B.; Cundari, T. R. Ru (II) catalysts supported by hydridotris (pyrazolyl) borate for the hydroarylation of olefins: reaction scope, mechanistic studies, and guides for the development of improved catalysts. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 585-597.
65. Li, K.; Foresee, L. N.; Tunge, J. A. Trifluoroacetic acid-mediated hydroarylation: Synthesis of dihydrocoumarins and dihydroquinolones. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2881-2883.
66. Soriano, E.; Marco-Contelles, J. Mechanisms of the transition metal-mediated hydroarylation of alkynes and allenes. *Organometallics*, **2006**, *25*, 4542-4553.
67. Jia, C.; Piao, D.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. New method for preparation of coumarins and quinolinones via Pd-catalyzed intramolecular hydroarylation of C-C triple bonds. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7516-7522.
68. Kokubo, K.; Matsumasa, K.; Miura, M.; Nomura, M. Rhodium-Catalyzed Coupling Reaction of Salicyl Aldehydes with Alkynes via Cleavage of the Aldehyde C-H Bond. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4564-4565.
69. Trost, B. M.; Toste, F. D. A new palladium-catalyzed addition: A mild method for the synthesis of coumarins. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6305-6306.
70. Tunge, J. A.; Foresee, L. N. Mechanistic studies of Fujiwara hydroarylation. C-H activation versus electrophilic aromatic substitution. *Organometallics*, **2005**, *24*, 6440-6444.
71. Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. Pt<sup>IV</sup>-catalyzed cyclization of arene-alkyne substrates via intramolecular electrophilic hydroarylation. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1055-1058.
72. Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. Pt(IV)-catalyzed cyclization of arene-alkyne substrates via C-H bond functionalization. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8859-8868.

73. Dounay, A. B.; Overman, L. E. The asymmetric intramolecular heck reaction in natural product total synthesis. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2945-2963.
74. Youn, S. W.; Pastine, S. J.; Sames, D. Ru (III)-Catalyzed cyclization of arene-alkene substrates via intramolecular electrophilic hydroarylation. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 581-584.
75. Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. The Au (I)-catalyzed intramolecular hydroarylation of terminal alkynes under mild conditions: application to the synthesis of 2*H*-chromenes, coumarins, benzofurans, and dihydroquinolines. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8901-8903.
76. Hajra, S.; Maji, B.; Karmakar, A. Lewis acid catalyzed intramolecular halo-arylation of tethered alkenes using *N*-halosuccinimide (NXS) as the halogen source: a general method for the synthesis of chromanones, chromans, quinolones, tetrahydroquinolines and tetralins. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8599-8603.
77. Koltunov, K. Y.; Walspurger, S.; Sommer, J. Superacidic Activation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Amides and Their Electrophilic Reactions. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *19*, 4039-4047.
78. Jean, M.; Van De Weghe, P. Gold-catalyzed intramolecular hydroarylation of olefins. Scope evaluation and preliminary mechanistic studies. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 3509-3513.
79. Xie, K.; Wang, S.; Li, P.; Li, X.; Yang, Z.; An, X.; Guo, C-C.; Tan, Z. Synthesis of tetralin and chromane derivatives via In-catalyzed intramolecular hydroarylation. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4466-4469.
80. Koltunov, K. Y.; Walspurger, S.; Sommer, J. Superelectrophilic activation of polyfunctional organic compounds using zeolites and other solid acids. *Chem. Commun.*, **2004**, *15*, 1754-1755.
81. Safina, L. Y.; Selivanova, G. A.; Koltunov, K. Y.; Shteingarts, V. D. Synthesis of polyfluorinated 4-phenyl-3,4-dihydroquinolin-2-ones and quinolin-2-ones via superacidic activation of *N*-(polyfluorophenyl)cinnamamides. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 5245-5247.
82. King, F. D.; Caddick, S. The triflic acid-mediated cyclisation of *N*-benzyl-cinnamamides. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 487-491.
83. Rendy, R.; Zhang, Y.; McElrea, A.; Gomez, A.; Klumpp, D. A. Superacid-Catalyzed Reactions of Cinnamic Acids and the Role of Superelectrophiles. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2340-2347.
84. Wade Jr, L. G. Química Orgánica. 7 ed. México: Pearson Educación, **2011**, *1*, 203-204.

85. Bruice, P. Y. Química orgánica. 5 ed. México Pearson educación, **2008**, 1055-1056.
86. Collins, F. W. Oat phenolics: avenanthramides, novel substituted *N*-cinnamoylanthranilate alkaloids from oat groats and hulls. *J. Agric. Food Chem.*, **1989**, *37*, 60-66.
87. Kakegawa, H.; Mitsuo, N.; Matsumoto, H.; Satoh, T.; Adagi, M.; Tasaka, K. Hyaluronidase-inhibitory and anti-allergic activities of the photo-irradiated products of Tranilast. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3738-3744.

## BIBLIOGRAFÍA

- Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. Direct and Waste-Free Amidations and Cycloadditions by Organocatalytic Activation of Carboxylic Acids at Room Temperature. *Angew. Chem.*, **2008**, *120*, 2918-2921.
- Barajas, J. G. H.; Méndez, L. Y. V.; Kouznetsov, V. V.; Stashenko, E. E. Efficient Synthesis of New *N*-Benzyl- or *N*-(2-Furylmethyl)cinnamamides Promoted by the 'Green' Catalyst Boric Acid, and Their Spectral Analysis. *Synthesis*, **2008**, *3*, 377-382.
- Bratt, K.; Sunnerheim, K.; Bryngelsson, S.; Fagerlund, A.; Engman, L.; Andersson, R. E.; Dimberg, L. H. Avenanthramides in oats (*Avena sativa* L.) and structure-antioxidant activity relationships. *J. Agric. Food Chem.*, **2003**, *51*, 594-600.
- Bruice, P. Y. Química orgánica. 5 ed. México Pearson educación, **2008**, 1055-1056
- Buck, A. C.; Cox, R.; Rees, R. W.; Ebeling, L.; John, A. Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. *Br. J. Urol.*, **1990**, *66*, 398-404.
- Chakrabarti, R.; Subramaniam, V.; Abdalla, S.; Jothy, S.; Prud'homme, G. J. Tranilast inhibits the growth and metastasis of mammary carcinoma. *Anticancer Drugs*, **2009**, *20*, 334-345.
- Charville, H.; Jackson, D.; Hodges, G.; Whiting, A. The thermal and boron-catalysed direct amide formation reactions: mechanistically understudied yet important processes. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 1813-1823.
- Charville, H.; Jackson, D. A.; Hodges, G.; Whiting, A.; Wilson, M. R. The Uncatalyzed Direct Amide Formation Reaction—Mechanism Studies and the Key Role of Carboxylic Acid H-Bonding. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *30*, 5981-5990.
- Chen, C.Y. O.; Milbury, P. E.; Collins, F. W.; Blumberg, J. B.. Avenanthramides are bioavailable and have antioxidant activity in humans after acute consumption of an enriched mixture from oats. *J. Nutr.*, **2007**, *137*, 1375-1382.
- Chen, C. Y.O.; Milbury, P. E.; Kwak, H. K.; Collins, F. W.; Samuel, P.; Blumberg, J. B. Avenanthramides and phenolic acids from oats are bioavailable and act synergistically with vitamin C to enhance hamster and human LDL resistance to oxidation. *J. Nutr.*, **2004**, *134*, 1459-1466.
- Collins, F. W. Oat phenolics: avenanthramides, novel substituted *N*-cinnamoylanthranilate alkaloids from oat groats and hulls. *J. Agric. Food Chem.*, **1989**, *37*, 60-66.

- Czako, B.; Kürti, L. Strategic Application of Named Reactions in Organic Synthesis. *Friedel-Crafts alkylation*, Elsevier Academic Press **2005**, 178-179.
- Dounay, A. B.; Overman, L. E. The asymmetric intramolecular heck reaction in natural product total synthesis. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2945-2963.
- Fagerlund, A.; Sunnerheim, K.; Dimberg, L. H. Radical-scavenging and antioxidant activity of avenanthramides. *Food Chem.*, **2009**, *113*, 550-556.
- Foley, N. A.; Lee, J. P.; Ke, Z.; Gunnoe, T. B.; Cundari, T. R. Ru (II) catalysts supported by hydridotris (pyrazolyl) borate for the hydroarylation of olefins: reaction scope, mechanistic studies, and guides for the development of improved catalysts. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 585-597.
- Georgiou, I.; Ilyashenko, G.; Whiting, A. Synthesis of aminoboronic acids and their applications in bifunctional catalysis. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 756-768.
- Gordon, E.J. Small-Molecule Screening: It Takes a Village. *ACS Chem. Biol.*, **2007**, *2*, 9-16.
- Guo, W.; Nie, L.; Wu, D.; Wise, M. L.; Collins, F. W.; Meydani, S. N.; Meydani, M. Avenanthramides Inhibit Proliferation of Human Colon Cancer Cell Lines In Vitro. *Nutr. Cancer*, **2010**, *62*, 1007-1016.
- Hajra, S.; Maji, B.; Karmakar, A. Lewis acid catalyzed intramolecular halo-arylation of tethered alkenes using *N*-halosuccinimide (NXS) as the halogen source: a general method for the synthesis of chromanones, chromans, quinolones, tetrahydroquinolines and tetralins. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8599-8603.
- Hayashi, H.; Nakatani, T.; Inoue, Y.; Teraguchi, S.; Nakayama, M.; Nozaki, H. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*. **1996**, *38*, 271. *Chem. Abstr.*, **1997**, *126*, 4457.
- He, J.; Lion, U.; Sattler, I.; Gollmick, F. A.; Grabley, S.; Cai, J.; Meiners, M.; Schüunke, H.; Schaumann, K.; Dechert, U Krohn, M. Diastereomeric Quinolinone Alkaloids from the Marine-Derived Fungus *Penicillium janczewskii*. *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 1397-1399.
- Holland, K.W.; O'Keefe, S.F. Recent applications of peanut phytoalexins. *Recent Pat. Food Nutr. Agric.*, **2010**, *2*, 221-232.
- Huang, C. C.; Chang, N. C. New approach to 2-quinolinones. *Organic letters*. **2008**, *10*, 673-676.
- Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. 3,4,5-Trifluorobenzeneboronic acid as an extremely active amidation catalyst. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4196-4197.

- Izumi, K.; Mizokami, A.; Li, Y. Q.; Narimoto, K.; Sugimoto, K.; Kadono, Y.; Kitagawa, Y.; Konaka, H.; Koh, E.; Keller, E. T.; Namiki, M. Tranilast inhibits hormone refractory prostate cancer cell proliferation and suppresses transforming growth factor beta1-associated osteoblastic changes. *Prostate*, **2009**, *69*, 1222-1234.
- Jahangir, M.; Kim, H. K.; Choi, Y. H.; Verpoorte, R. Health-affecting compounds in Brassicaceae. *Compr. Rev. Food. Sci. Food Saf.*, **2009**, *8*, 31-43.
- Jean, M.; Van De Weghe, P. Gold-catalyzed intramolecular hydroarylation of olefins. Scope evaluation and preliminary mechanistic studies. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 3509-3513.
- Ji, L. L.; Lay, D.; Chung, E.; Fu, Y.; Peterson, D. M. Effects of avenanthramides on oxidant generation and antioxidant enzyme activity in exercised rats. *Nutr. Res.*, **2003**, *23*, 1579-1590.
- Jia, C.; Piao, D.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. New method for preparation of coumarins and quinolinones via Pd-catalyzed intramolecular hydroarylation of C-C triple bonds. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7516-7522.
- Kakegawa, H.; Mitsuo, N.; Matsumoto, H.; Satoh, T.; Adagi, M.; Tasaka, K. Hyaluronidase-inhibitory and anti-allergic activities of the photo-irradiated products of Tranilast. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3738-3744.
- Kawashima, Y.; Niwa, T.; Takeuchi, H.; Hino, T.; Itoh, Y.; Furuyama, S. Characterization of Polymorphs of Tranilast Anhydrate and Tranilast Monohydrate When Crystallized by Two Solvent Change Spherical Crystallization Techniques. *J. Pharm. Sci.*, **1991**, *80*, 472-478.
- Kimura, Y.; Kusano, M.; Koshino, H.; Uzawa, J.; Fujioka, S.; Tani, K. Penigequinolones A and B, pollen-growth inhibitors produced by *Penicilium sp.*, No. 410. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4961-4964.
- King, F. D.; Caddick, S. The triflic acid-mediated cyclisation of *N*-benzyl-cinnamamides. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 487-491.
- Koenig, R. T.; Dickman, J. R.; Wise, M. L.; Ji, L. L. Avenanthramides Are bioavailable and accumulate in hepatic, cardiac, and skeletal muscle tissue following oral gavage in rats. *J. Agric. Food Chem.*, **2011**, *59*, 6438-6443.
- Kokubo, K.; Matsumasa, K.; Miura, M.; Nomura, M. Rhodium-Catalyzed Coupling Reaction of Salicyl Aldehydes with Alkynes via Cleavage of the Aldehyde C-H Bond. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4564-4565.
- Koltunov, K. Y.; Walspurger, S.; Sommer, J. Superacidic Activation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Amides and Their Electrophilic Reactions. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *19*, 4039-4047.

- Koltunov, K. Y.; Walspurger, S.; Sommer, J. Superelectrophilic activation of polyfunctional organic compounds using zeolites and other solid acids. *Chem. Commun.*, **2004**, *15*, 1754-1755.
- 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.
- Kusano, M.; Koshino, H.; Uzawa, J.; Fujioka, S.; Kawano, T.; Kimura, Y. Nematicidal alkaloids and related compounds produced by the fungus *Penicillium cf. simplicissimum*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2000**, *64*, 2559-2568.
- Lee-Manion, A. M.; Price, R. K.; Strain, J. J.; Dimberg, L. H.; Sunnerheim, K.; Welch, R. W. In Vitro Antioxidant Activity and Antigenotoxic Effects of Avenanthramides and Related Compounds *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, *57*, 10619-10624.
- Lee, Y.R.; Noh, E.M.; Oh, H.J.; Hur, H.; Kim, J.M.; Han, J.H.; Hwang, J.K.; Park, B.H.; Park, J.W.; Youn, H.J.; Jung, S.H.; Kim, B.S.; Jung, J.Y.; Lee, S.H.; Park, C.S.; Kim, J.S. Dihydroavenanthramide D inhibits human breast cancer cell invasion through suppression of MMP-9 expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2011**, *405*, 552-557.
- Leslie, B. J.; Holaday, C. R.; Nguyen, T.; Hergenrother, P. J. Phenylcinnamides as Novel Antimitotic Agents *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 3964-3972.
- Li, K.; Foresee, L. N.; Tunge, J. A. Trifluoroacetic acid-mediated hydroarylation: Synthesis of dihydrocoumarins and dihydroquinolones. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2881-2883.
- Liu, S.; Yang, N.; Hou, Z. H.; Yao, Y.; Lu, L.; Zhou, X. R.; Ren, G. X. Antioxidant Effects of Oats Avenanthramides on Human Serum. *Agr. Sci. China*, **2011**, *10*, 1301-1305.
- Luqman, S.; Pezzuto, J. M. NFκB: A promising target for natural products in cancer chemoprevention. *Phytother. Res.*, **2010**, *24*, 949-963.
- Luqman, S.; Meena, A.; Singh, P.; Kondratyuk, T. P.; Marler, L. E.; Pezzuto, J. M.; Negi, A. S. Neoflavonoids and Tetrahydroquinolones as Possible Cancer Chemopreventive Agents. *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2012**, *80*, 616-624.
- Lv, N.; Song, M. Y.; Lee, Y. R.; Choi, H. N.; Kwon, K. B.; Park, J. W.; Park, B. H. Dihydroavenanthramide D protects pancreatic β-cells from cytokine and streptozotocin toxicity. " *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2009**, *387*, 97-102.
- Meléndez Gómez, C. M.; Kouznetsov, V. V.; Sortino, M. A.; Álvarez, S. L.; Zacchino, S. A. In vitro antifungal activity of polyfunctionalized 2-(hetero)arylquinolines prepared through imino Diels–Alder reactions. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 7908-7920.

- Méndez, L. Y. V.; Zacchino, S. A.; Kouznetsov, V. V. Synthesis of new 4-methyl-2-(4-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolines as potent antifungal compounds. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 105-111.
- Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. The Au (I)-catalyzed intramolecular hydroarylation of terminal alkynes under mild conditions: application to the synthesis of 2*H*-chromenes, coumarins, benzofurans, and dihydroquinolines. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8901-8903.
- Mollinedo, F.; Gajate, C. Microtubules, microtubule-interfering agents and apoptosis. *Apoptosis*, **2003**, *8*, 413-450.
- Nelson, P.; Pelter, A. Trisdialkylaminoboranes: new reagents for the synthesis of enamines and amides. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5142-5144.
- Ng, T. B.; Ye, X. J.; Wong, J. H.; Fang, E. F.; Chan, Y. S.; Pan, W.; Ye, X. Y.; Wing Sze, S. C.; Zhang, K. Y.; Liu, F.; Wang, H. X. Glyceollin, a soybean phytoalexin with medicinal properties. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2011**, *90*, 59–68.
- Nikitina, E. V.; Khrustalev, V. N.; Grudin, D. G.; Toze, F. A.; Kouznetsov, V. V.; Zubkov, F. I. First example of Diels-Alder reaction in the 2,3,4,4a-tetrahydroquinoline series. Synthesis of hydrogenated 5,8-ethanoquinolines. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2889-2894.
- Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. Pt<sup>IV</sup>-catalyzed cyclization of arene-alkyne substrates via intramolecular electrophilic hydroarylation. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1055-1058.
- Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. Pt(IV)-catalyzed cyclization of arene-alkyne substrates via C–H bond functionalization. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8859-8868.
- Pedras, M. S. C.; Yaya, E. E.; Glawischnig, E. The phytoalexins from cultivated and wild crucifers: chemistry and biology. *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, *28*, 1381-1405.
- Rendy, R.; Zhang, Y.; McElrea, A.; Gomez, A.; Klumpp, D. A. Superacid-Catalyzed Reactions of Cinnamic Acids and the Role of Superelectrophiles. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2340-2347.
- Roberts, K. P.; Iyer, R. A.; Prasad, G.; Liu, L. T.; Lind, R. E.; Hanna, P. E. Cyclic hydroxamic acid inhibitors of prostate cancer cell growth: selectivity and structure activity relationships. *Prostate*, **1998**, *34*, 92-99.
- Rogosnitzky, M.; Danks, R.; Kardash, E. Therapeutic potential of tranilast, an anti-allergy drug, in proliferative disorders. *Anticancer Res.*, **2012**, *32*, 2471-2478.

- Rojas-Ruiz, F. A.; Vargas-Méndez, L. Y.; Kouznetsov, V. V. Challenges and Perspectives of Chemical Biology, a Successful Multidisciplinary Field of Natural Sciences. *Molecules*, **2011**, *16*, 2672-2687.
- Rugendorff, E. W.; Weidner, W.; Ebeling, L.; Buck, A. C. Results of treatment with pollen extract (Cernilton<sup>R</sup> N) in chronic prostatitis and prostatodynia. *Br. J. Urol.*, **1993**, *71*, 433-438.
- Safina, L. Y.; Selivanova, G. A.; Koltunov, K. Y.; Shteingarts, V. D. Synthesis of polyfluorinated 4-phenyl-3,4-dihydroquinolin-2-ones and quinolin-2-ones via superacidic activation of *N*-(polyfluorophenyl)cinnamamides. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 5245-5247.
- Schmeda-Hirschmann G.; Hormazabal E.; Astudillo L.; Rodríguez J.-A.; Theoduloz C. Secondary metabolites from endophytic fungi isolated from the Chilean gymnosperm *Prumnopitys andina* (Lleuque). *World J. Microb. Biot.*, **2005**, *21*, 27-32.
- Smith, J.M. Natural selection and the concept of a protein space. *Nature*, **1970**, *225*, 563-564.
- Smoliga, J. M.; Baur, J. A.; Hausenblas, H. A. Resveratrol and health-a comprehensive review of human clinical trials. *Mol. Nutr. Food Res.*, **2011**, *55*, 1129-1141.
- Soriano, E.; Marco-Contelles, J. Mechanisms of the transition metal-mediated hydroarylation of alkynes and allenes. *Organometallics*, **2006**, *25*, 4542-4553.
- Spring, D. R. Chemical genetics to chemical genomics: small molecules offer big insights. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 472-482.
- Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 7157-7259.
- Subramaniam, V.; Chakrabarti, R.; Prud'homme, G. J.; Jothy, S. Tranilast inhibits cell proliferation and migration and promotes apoptosis in murine breast cancer. *Anticancer Drugs*, **2010**, *21*, 351-361.
- Suvire, F. D.; Sortino, M.; Kouznetsov, V. V.; Vargas M, L. Y.; Zacchino, S. A.; Cruz, U. M.; Enriz, R. D. Structure-activity relationship study of homoallylamines and related derivatives acting as antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 1851-1862.
- Tang, P. Boric Acid Catalyzed Amide Formation from Carboxylic Acids and Amines: *N*-Benzyl-4-phenylbutyramide. *Org. Synth.*, **2005**, *81*, 262-272.
- Trost, B. M.; Toste, F. D. A new palladium-catalyzed addition: A mild method for the synthesis of coumarins. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6305-6306.

- Tunge, J. A.; Foresee, L. N. Mechanistic studies of Fujiwara hydroarylation. C-H activation versus electrophilic aromatic substitution. *Organometallics*, **2005**, *24*, 6440-6444.
- Uchida, R.; Imasato, R.; Shiomi, K.; Tomoda, H.; Omura, S. Yaequinolones J1 and J2, novel insecticidal antibiotics from *Penicillium sp.* FKI-2140. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5701-5704.
- Urbina, J. M.; Cortés, J. C.; Palma, A.; López, S. N.; Zacchino, S. A.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C. Kouznetzov, V. V. Inhibitors of the fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-N-arylamine-1-butenes and related compounds with inhibitory activities on  $\beta$  (1-3) glucan and chitin synthases. *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, *8*, 691-698.
- Vivanco, J. M.; Cosio, E.; Loyola-Vargas, V. M.; Flores, H. E. Mecanismos químicos de defensa en las plantas. *Inv. y Cie.*, **2005**, *341*, 68-75.
- Vogt, F. G.; Cohen, D. E.; Bowman, J. D.; Spoor, G. P.; Zuber, G. E.; Trescher, G. A.; Dell'Orco, P. C.; Katrincic, L. M.; Debrosse, C.W.; Haltiwanger, R. C. Structural analysis of polymorphism and solvation in tranilast. *J. Pharm. Sci.*, **2005**, *94*, 651-665.
- Wade Jr, L. G. Química Orgánica. 7 ed. México: Pearson Educación, **2011**, *2*, 773.
- Wade Jr, L. G. Química Orgánica. 7 ed. México: Pearson Educación, **2011**, *1*, 203-204.
- Wang, C.; Yu, H.-Z.; Fu, Y.; Guo, Q.-X. Mechanism of arylboronic acid-catalyzed amidation reaction between carboxylic acids and amines. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 2140-2146.
- Wilk, W.; Zimmermann, T. J.; Kaiser, M.; Waldmann, H. Principles, implementation, and application of biology-oriented synthesis (BIOS). *Biol. Chem.*, **2010**, *391*, 491-497.
- Wise, M.L. Effect of Chemical Systemic Acquired Resistance Elicitors on Avenanthramide Biosynthesis in Oat (*Avena sativa*). *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 7028-7038.
- Xie, K.; Wang, S.; Li, P.; Li, X.; Yang, Z.; An, X.; Guo, C.-C.; Tan, Z. Synthesis of tetralin and chromane derivatives via In-catalyzed intramolecular hydroarylation. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4466-4469.
- Yang, L.; Browning, J. D.; Awika, J. M. Sorghum 3-deoxyanthocyanins possess strong phase II enzyme inducer activity and cancer cell growth inhibition properties. *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, *57*, 1797-1804.
- Youn, S. W.; Pastine, S. J.; Sames, D. Ru (III)-Catalyzed cyclization of arene-alkene substrates via intramolecular electrophilic hydroarylation. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 581-584.
- Zammit, S. C.; Cox, A. J.; Gow, R. M.; Zhang, Y.; Gilbert, R. E.; Krum, H.; Kelly, D. J.; Williams, S. J. Evaluation and optimization of antifibrotic activity of cinnamoyl anthranilates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 7003-7006.

# ANEXOS

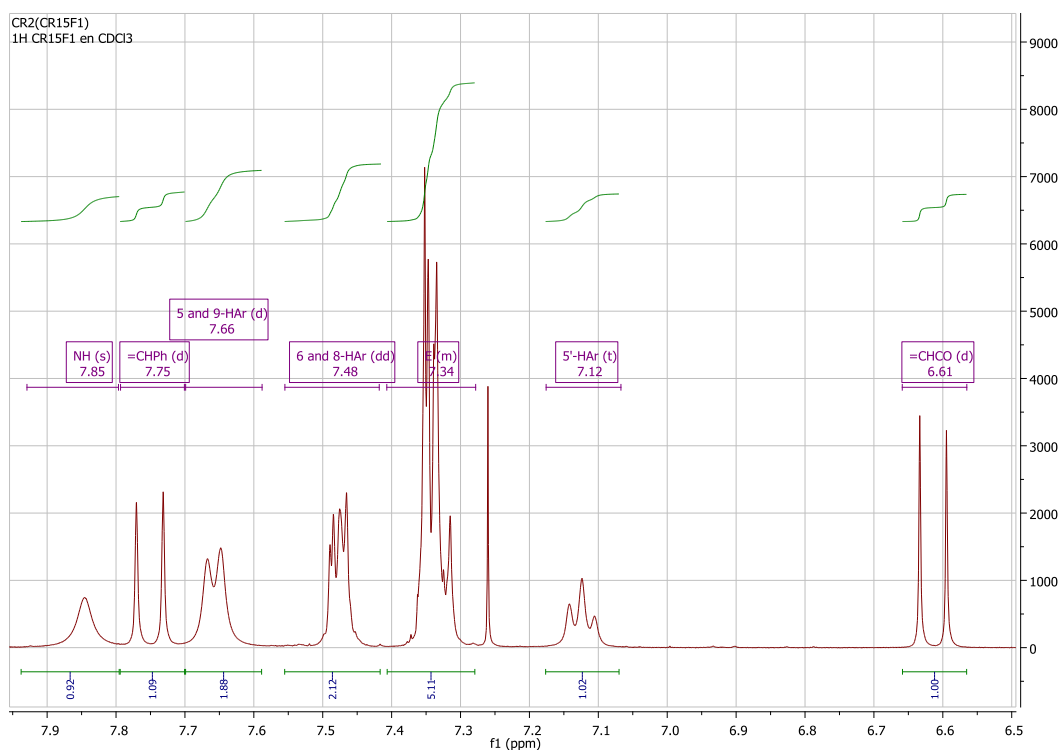
## **ANEXOS A - H**

**Información espectral relacionada con las *N*-arilcinnamamidas preparadas 4a–4h**

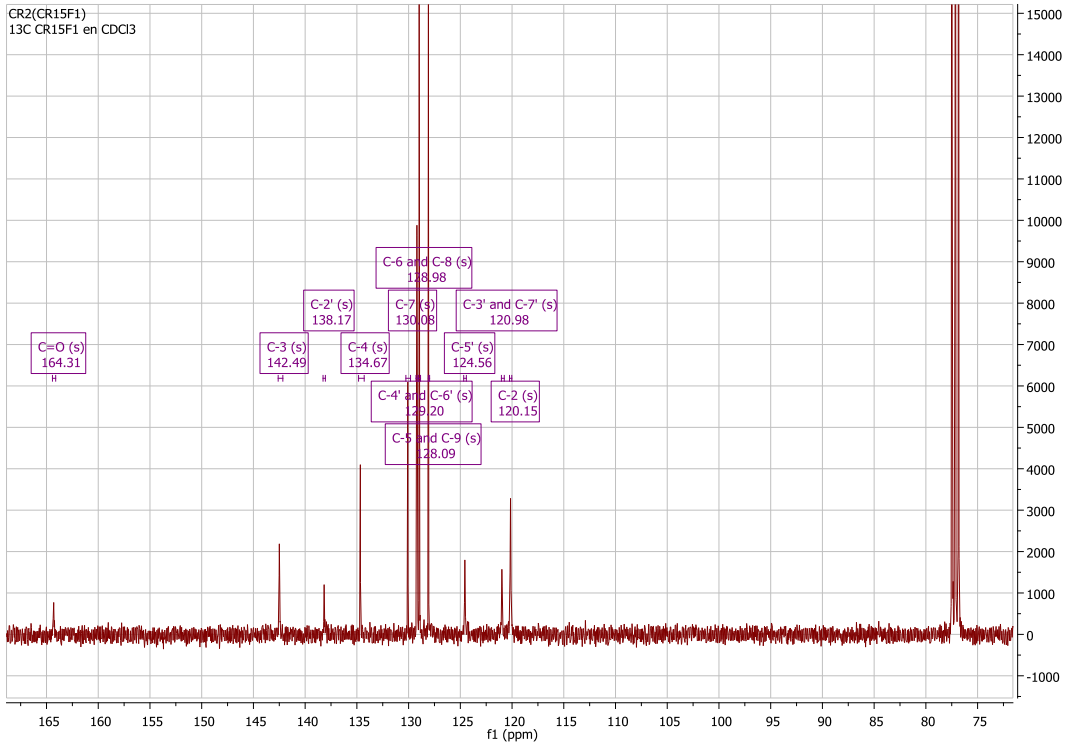
## Anexo A. Espectros relacionados con el compuesto **4a**.

White crystals (1.76 g, 7.88 mmol, 88%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 3:1] = 0.56; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3296  $\nu$  (NH), 1662  $\nu$  (C=O), 1627  $\nu$  (Ph-C=C), 1352  $\nu$  (C-N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.85 (1H, s, NH), 7.75 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, =CHPh), 7.66 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz, 5 and 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.55 – 7.42 (2H, m, 6 and 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.41 – 7.28 (5H, m, 3', 7', 4', 6' and 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.12 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz, 5'- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.61 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, =CHCO);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 164.3, 142.4 (+), 138.1, 134.6, 130.0 (+), 129.2 (2C, +), 128.9 (2C, +), 128.0 (2C, +), 124.5 (+), 120.9 (+), 120.1 (2C, +). GC:  $R_t = 27.131$  min, MS (EI),  $m/z$  (%): 223 ( $\text{M}^+$ , 51), 131 (100), 103 (57), 93 (28), 77 (34).

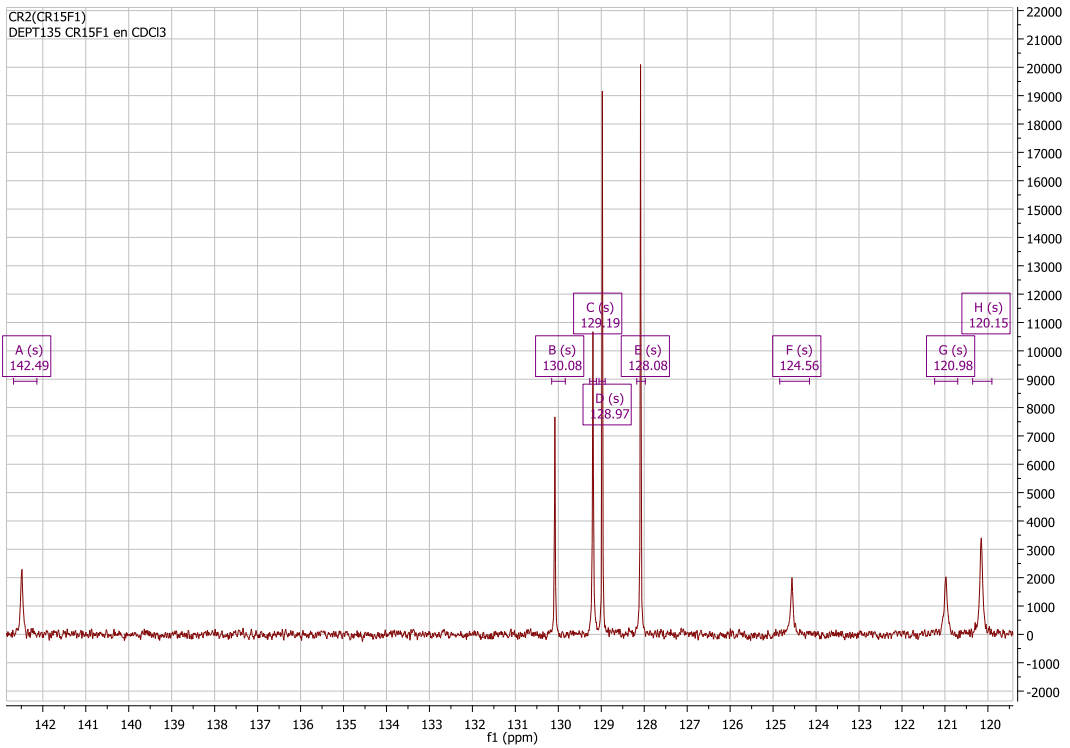
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la *N*-fenilcinnamamida **4a**.



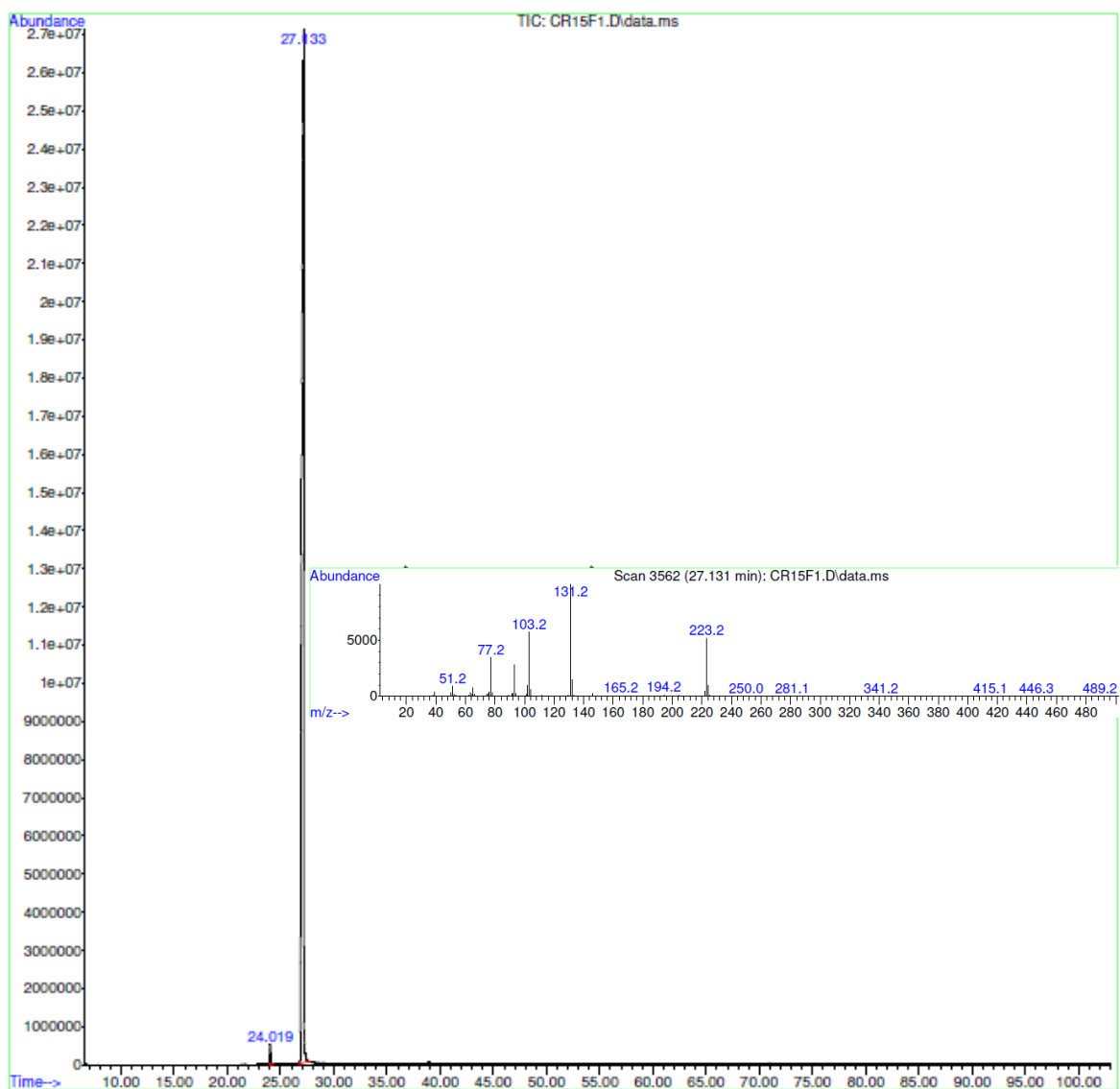
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la *N*-fenilcinnamamida **4a**.



Espectro de DEPT-135 de la *N*-fenilcinnamamida **4a**.



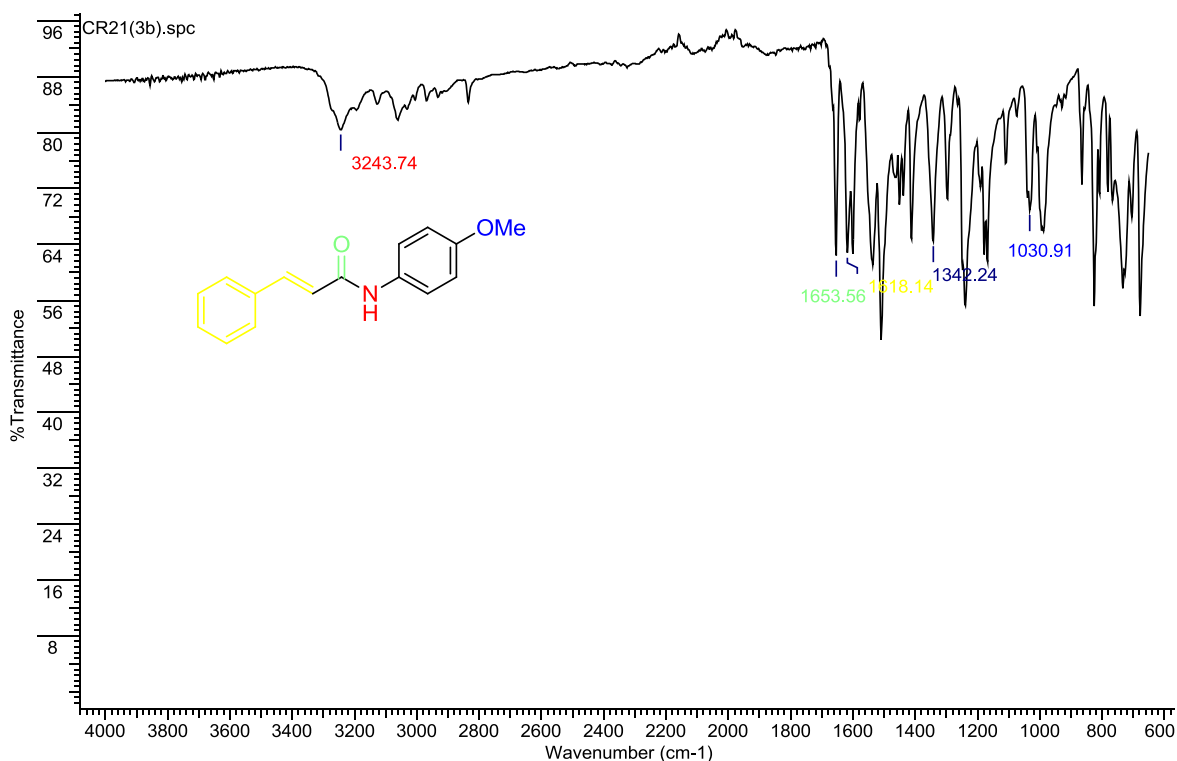
Cromatograma y Fragmentograma de la *N*-fenilcinnamamida **4a**.



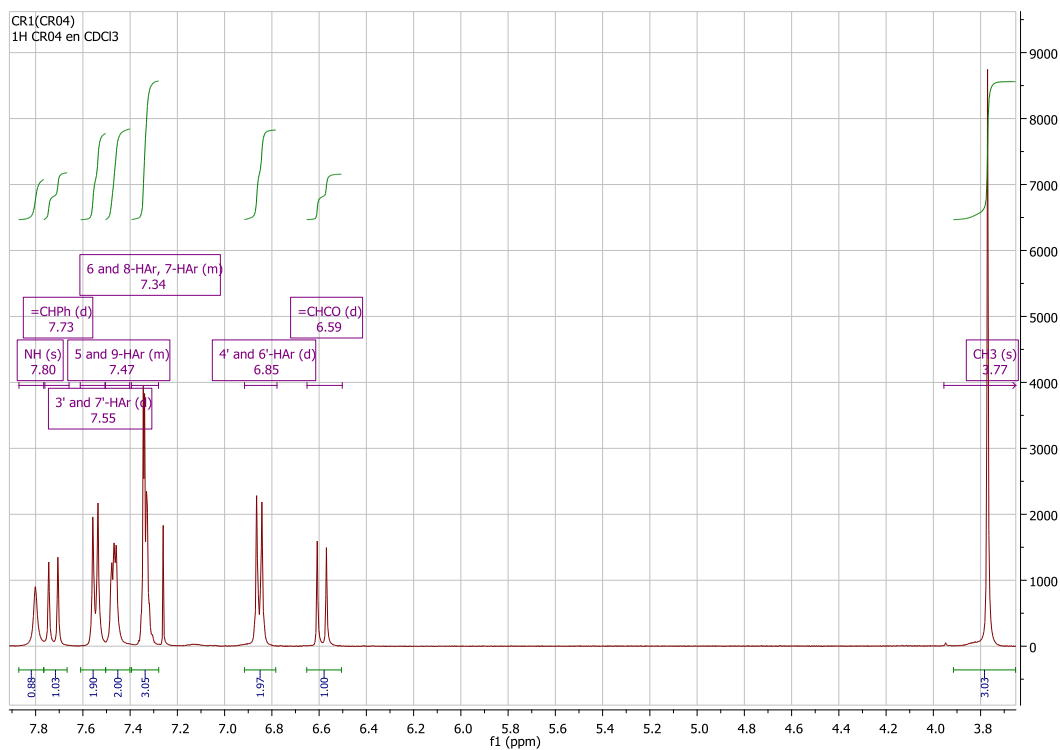
## Anexo B. Espectros relacionados con el compuesto **4b**.

White crystals (1.84 g, 7.26 mmol, 92%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 2:1] = 0.7; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3243  $\nu$  (NH), 1653  $\nu$  (C=O), 1618  $\nu$  (Ph-C=C), 1342  $\nu$  (C-N), 1030  $\nu$  (Ph-O-C);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.80 (1H, s, NH), 7.73 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, =CHPh), 7.55 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz, 3' and 7'- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.51 – 7.40 (2H, m, 5 and 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.39 – 7.28 (3H, m, 6, 7 and 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.85 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz, 4' and 6'- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.59 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, =CHCO), 3.77 (3H, s,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 164.1, 156.5, 142.0 (+), 134.7, 131.2, 129.9 (+), 128.9 (2C, +), 128.0 (2C, +), 121.9 (2C, +), 121.0 (+), 114.2 (2C, +), 55.5. GC:  $R_t = 30.589$  min, MS (EI),  $m/z$  (%): 253 ( $\text{M}^+$ , 57), 131 (100), 123 (100), 103 (72), 77 (40).

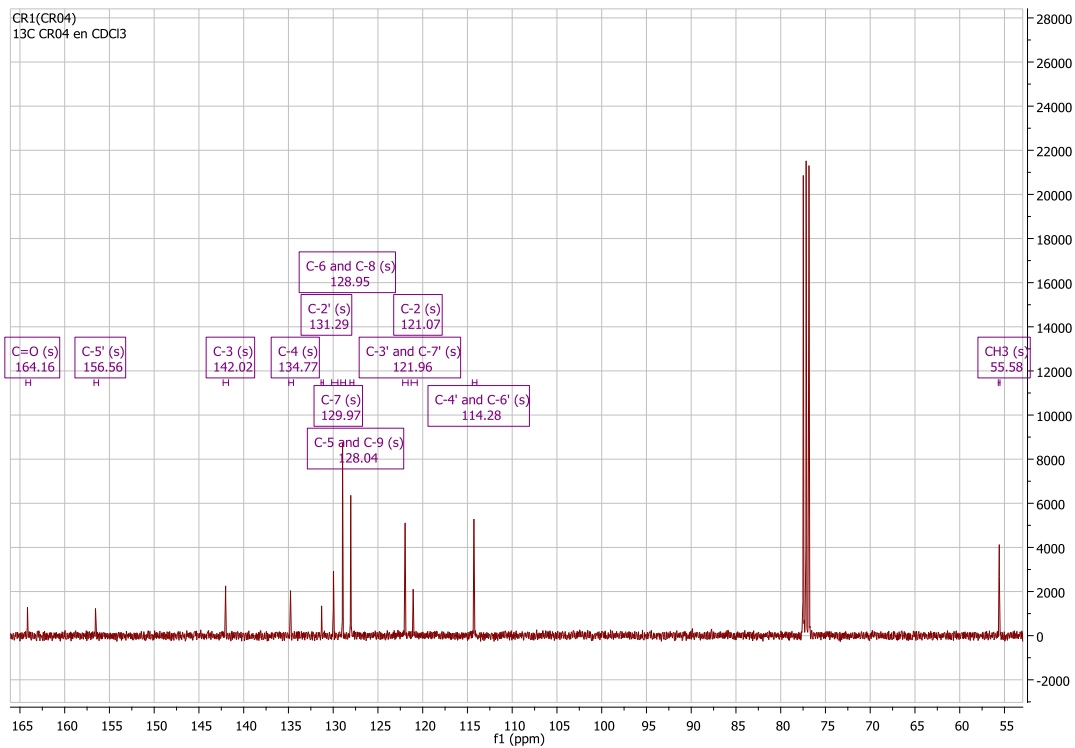
### Espectro infrarrojo de la *N*-(4-metoxifenil)cinnamamida **4b**



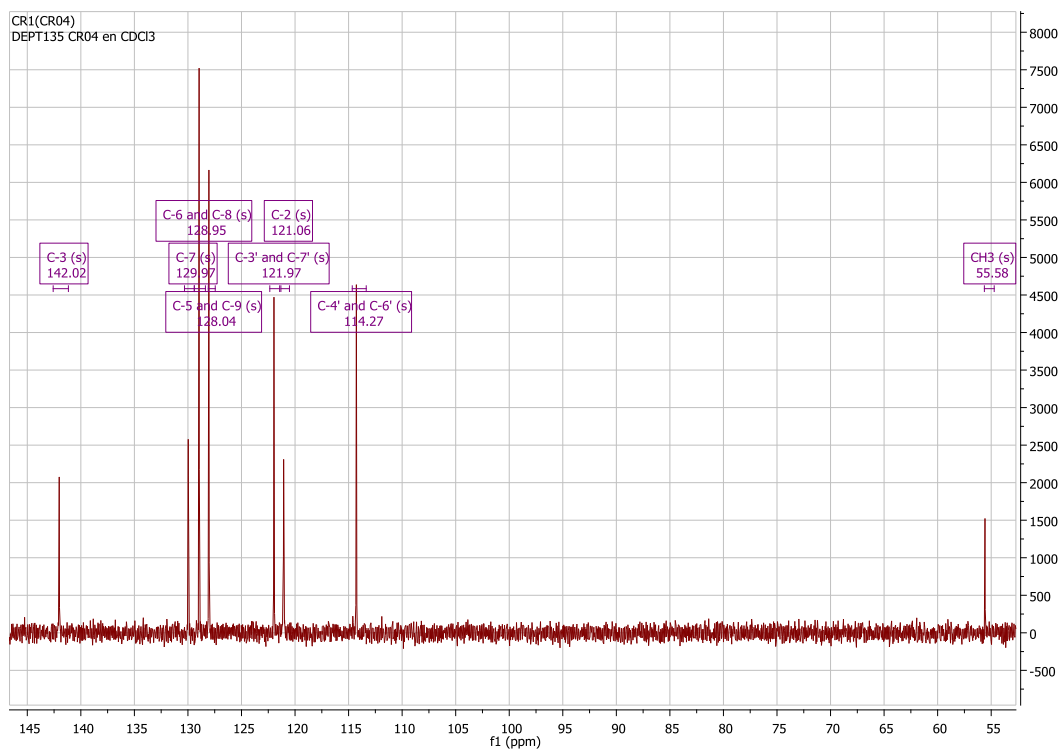
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la *N*-(4-metoxifenil)cinnamamida **4b**.



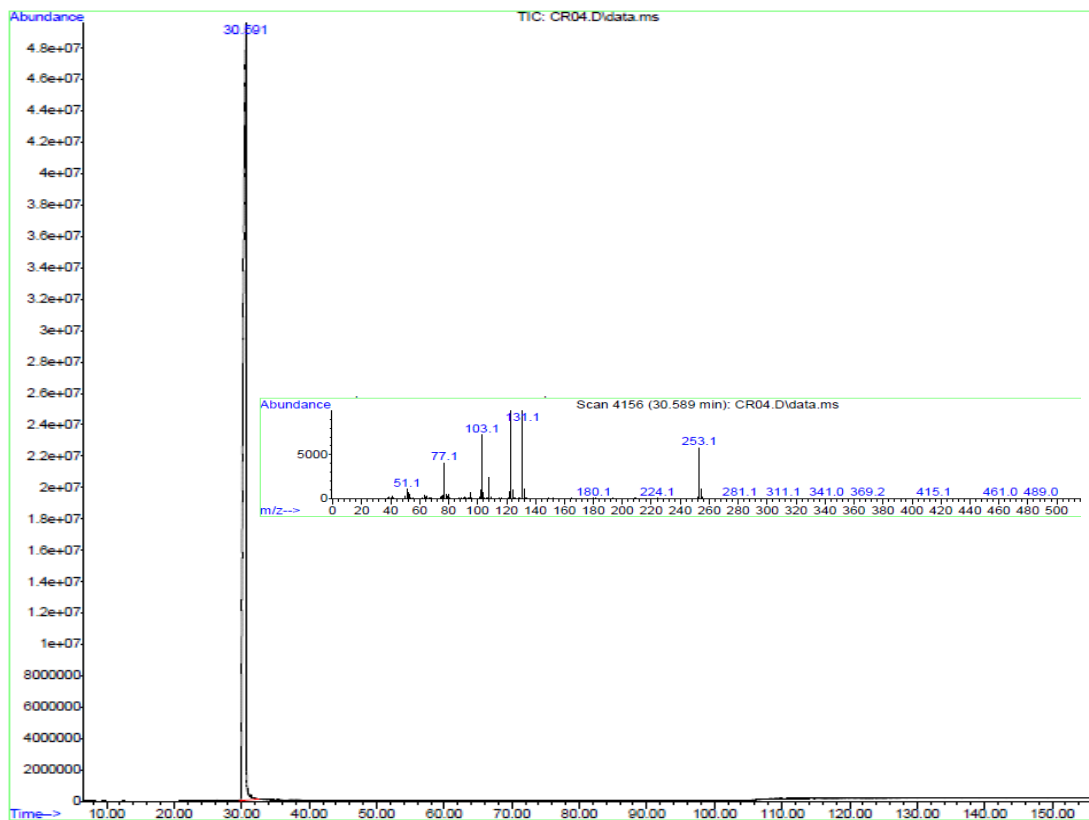
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la *N*-(4-metoxifenil)cinnamamida **4b**.



Espectro de DEPT-135 de la *N*-(4-metoxifenil)cinnamamida **4b**.



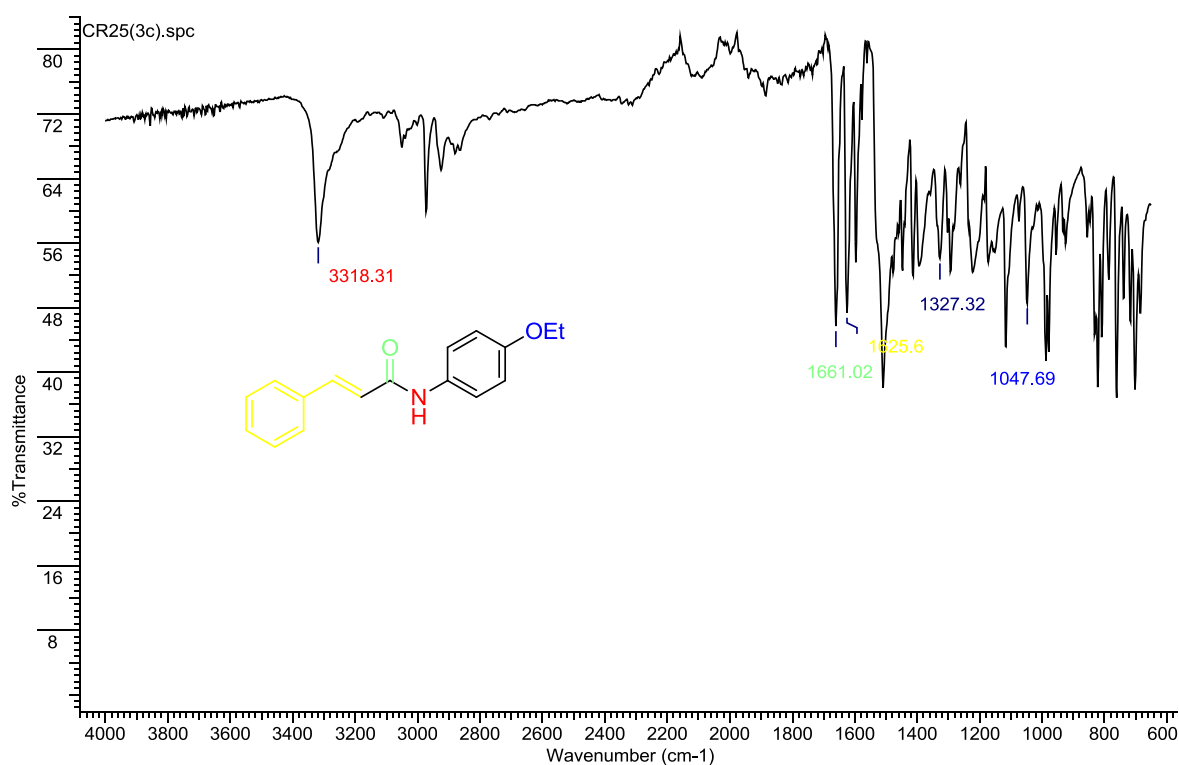
Cromatograma y Fragmentograma de la *N*-(4-metoxifenil)cinnamamida **4b**.



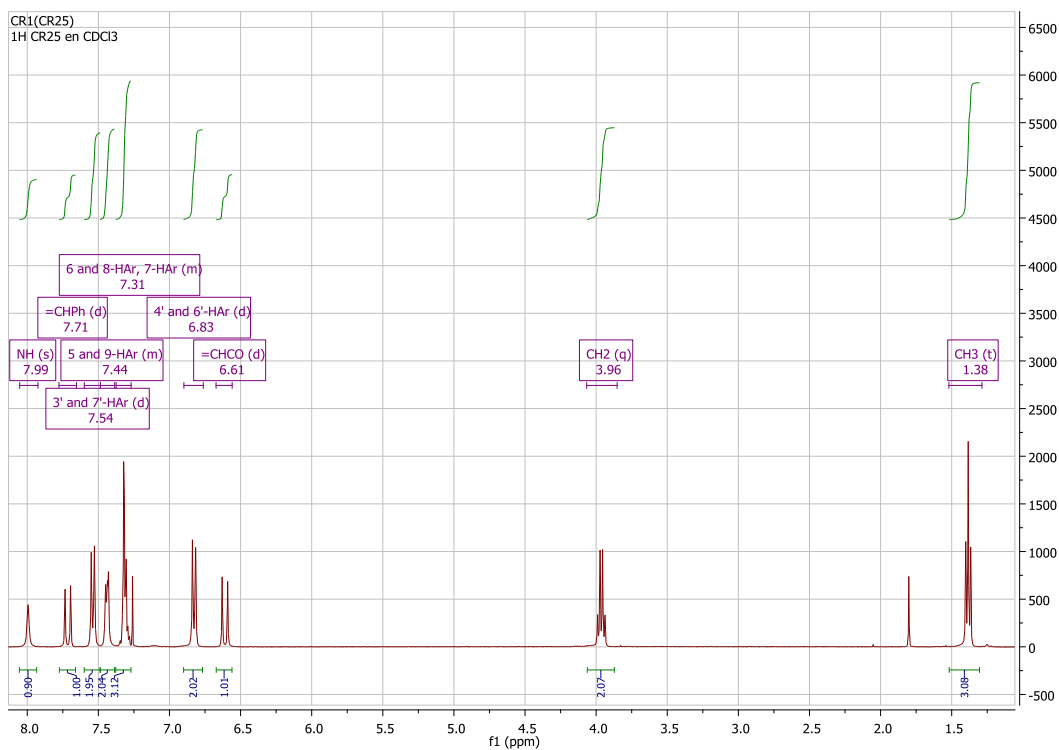
### Anexo C. Espectros relacionados con el compuesto **4c**.

White crystals (1.8 g, 6.73 mmol, 90%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 3:1] = 0.7; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3318  $\nu$  (NH), 1661  $\nu$  (C=O), 1625  $\nu$  (Ph-C=C), 1327  $\nu$  (C-N), 1047  $\nu$  (Ph-O-C);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.99 (1H, s, NH), 7.71 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, =CHPh), 7.54 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz, 3' and 7'- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.49 – 7.39 (2H, m, 5 and 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.37 – 7.27 (3H, m, 6, 7 and 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.83 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz, 4' and 6'- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.61 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, =CHCO), 3.96 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.38 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 164.2, 155.9, 141.9 (+), 134.7, 131.2, 129.9 (+), 128.9 (2C, +), 128.0 (2C, +), 122.0 (2C, +), 121.1 (+), 114.8 (2C, +), 63.7 (-), 14.9 (+). GC:  $R_t = 33.078$  min, MS (EI),  $m/z$  (%): 267 ( $\text{M}^+$ , 65), 137 (100), 131 (98), 103 (63), 77 (35).

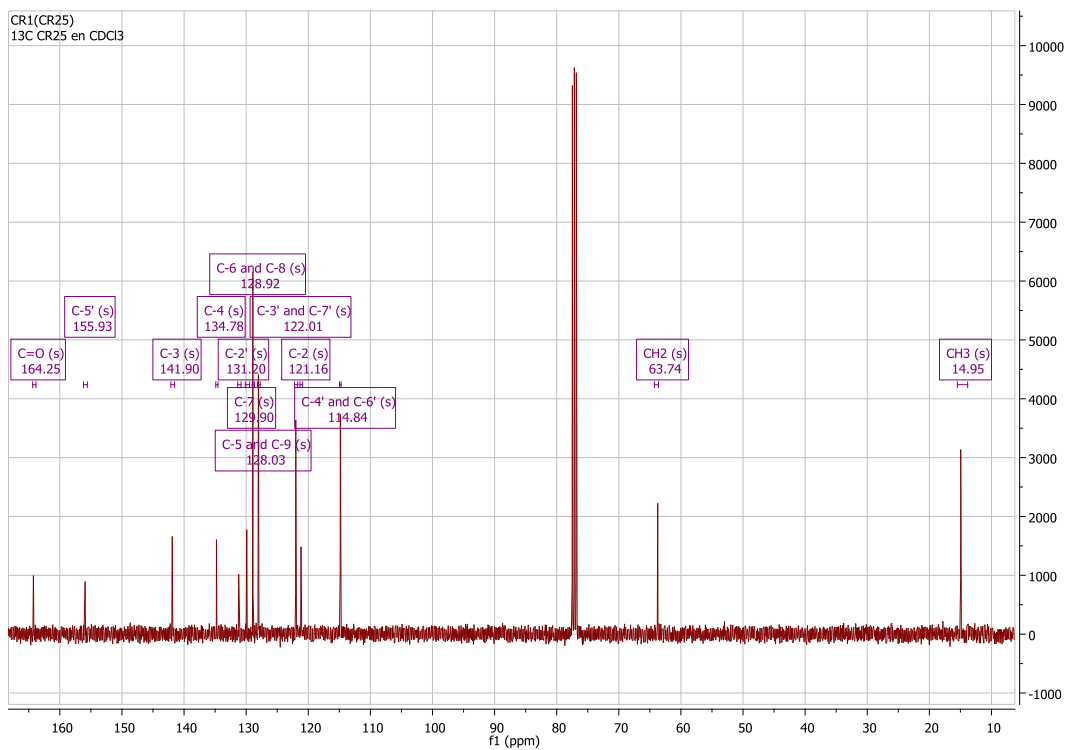
### Espectro infrarrojo de la *N*-(4-etoxifenil)cinnamamida **4c**



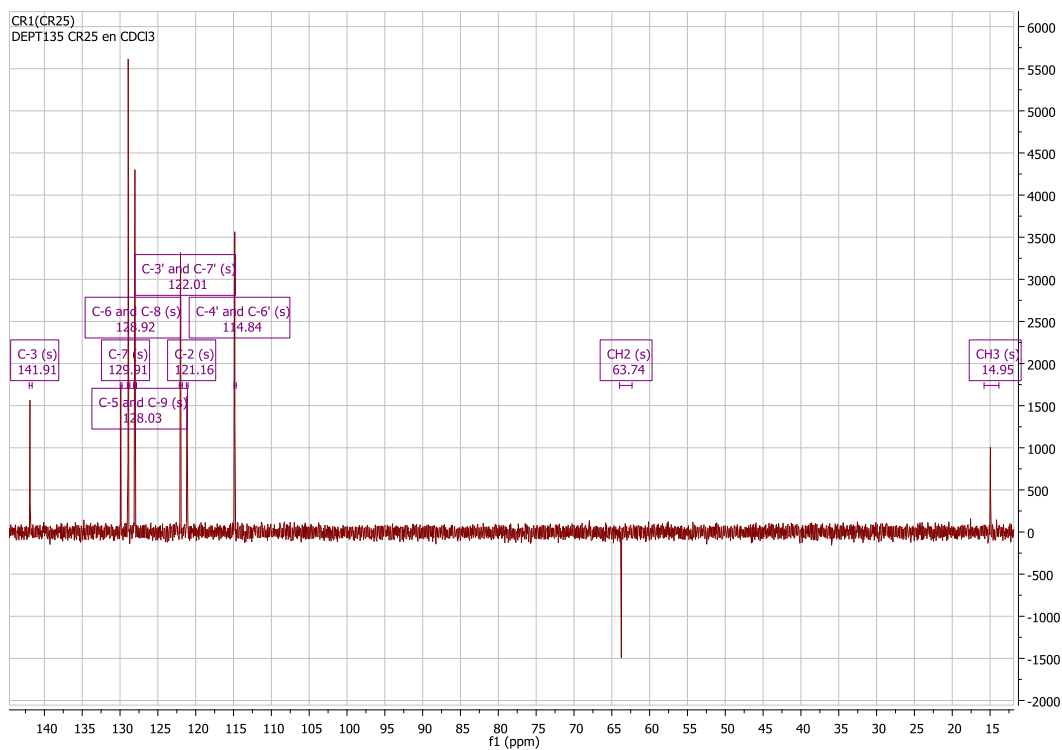
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la *N*-(4-etoxifenil)cinnamamida **4c**.



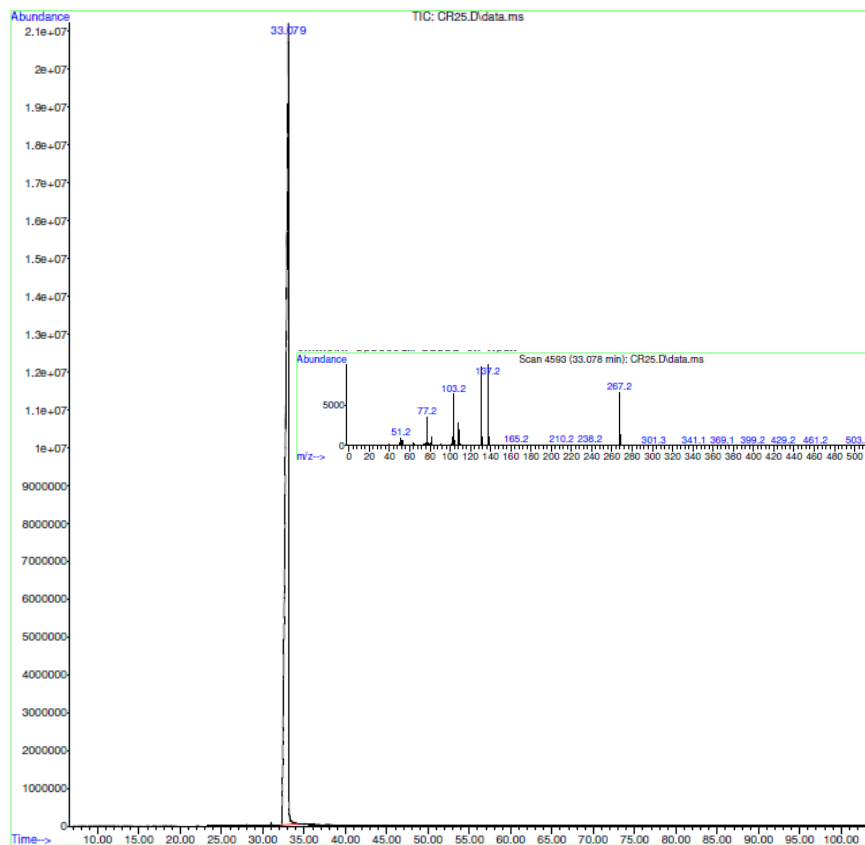
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la *N*-(4-etoxifenil)cinnamamida **4c**.



### Espectro de DEPT-135 de la *N*-(4-etoxifenil)cinnamamida **4c**.



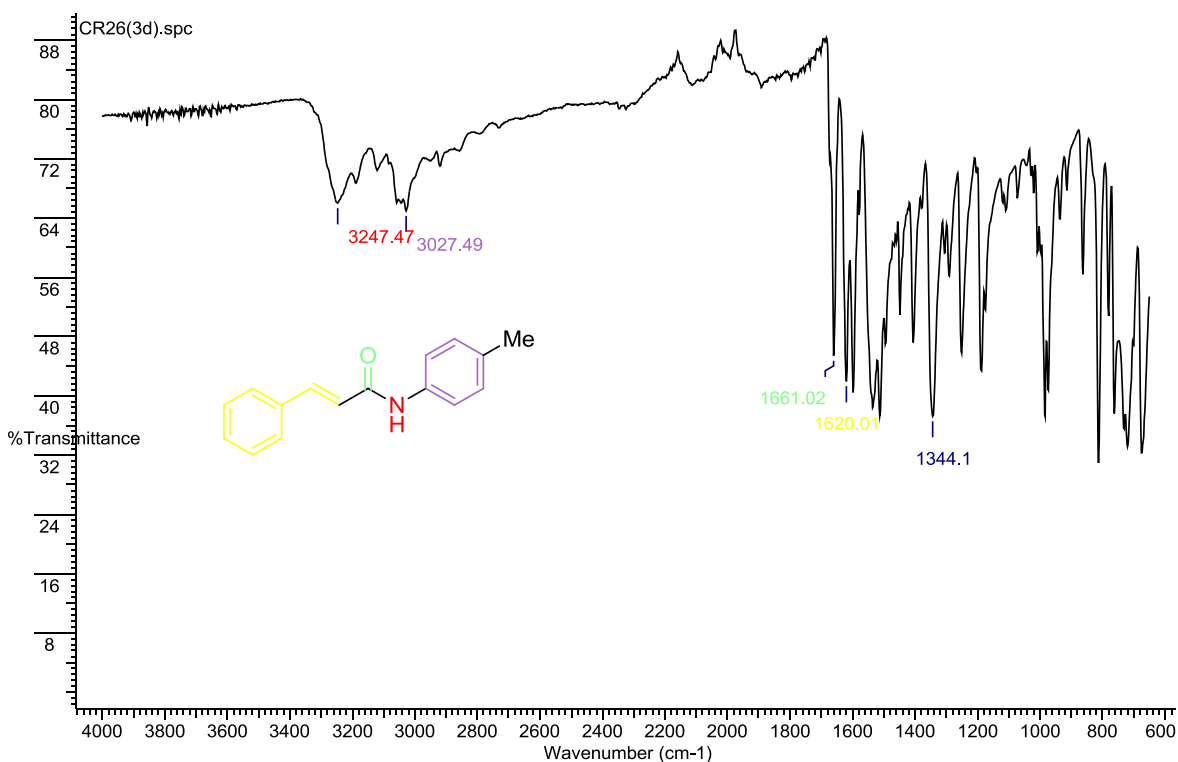
### Cromatograma y Fragmentograma de la *N*-(4-etoxifenil)cinnamamida **4c**.



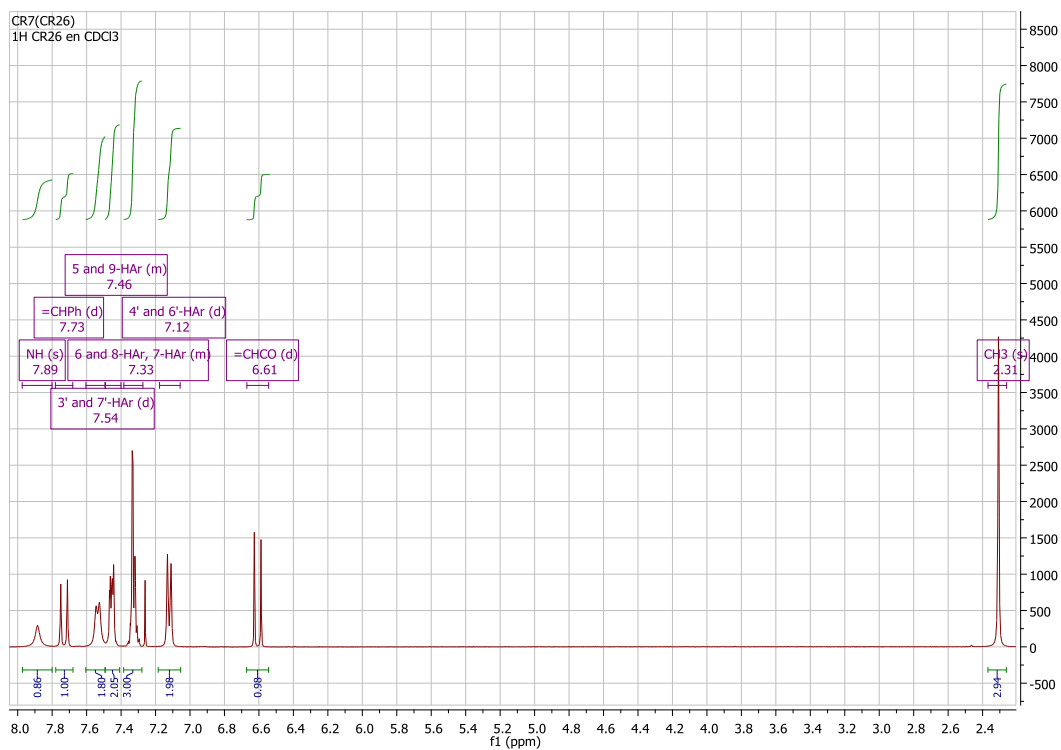
## Anexo D. Espectros relacionados con el compuesto **4d**

White crystals (1.82 g, 7.66 mmol, 91%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 3:1] = 0.7; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3247  $\nu$  (NH), 3027  $\nu$  (Aromatic CH), 1661  $\nu$  (C=O), 1620  $\nu$  (Ph-C=C), 1344  $\nu$  (C-N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.89 (1H, s, NH), 7.73 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, =CHPh), 7.54 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz, 3' and 7'- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.49 – 7.40 (2H, m, 5 and 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.38 – 7.27 (3H, m, 6, 7 and 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.12 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz, 4' and 6'- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.61 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, =CHCO), 2.31 (3H, s,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 164.2, 142.1 (+), 135.6, 134.8, 134.2, 129.9 (+), 129.6 (2C, +), 128.9 (2C, +), 128.0 (2C, +), 121.2 (+), 120.3 (2C, +), 21.0 (+). GC:  $R_t = 28.388$  min, MS (EI),  $m/z$  (%): 237 ( $\text{M}^+$ , 49), 131 (100), 107 (72), 103 (57), 77 (48).

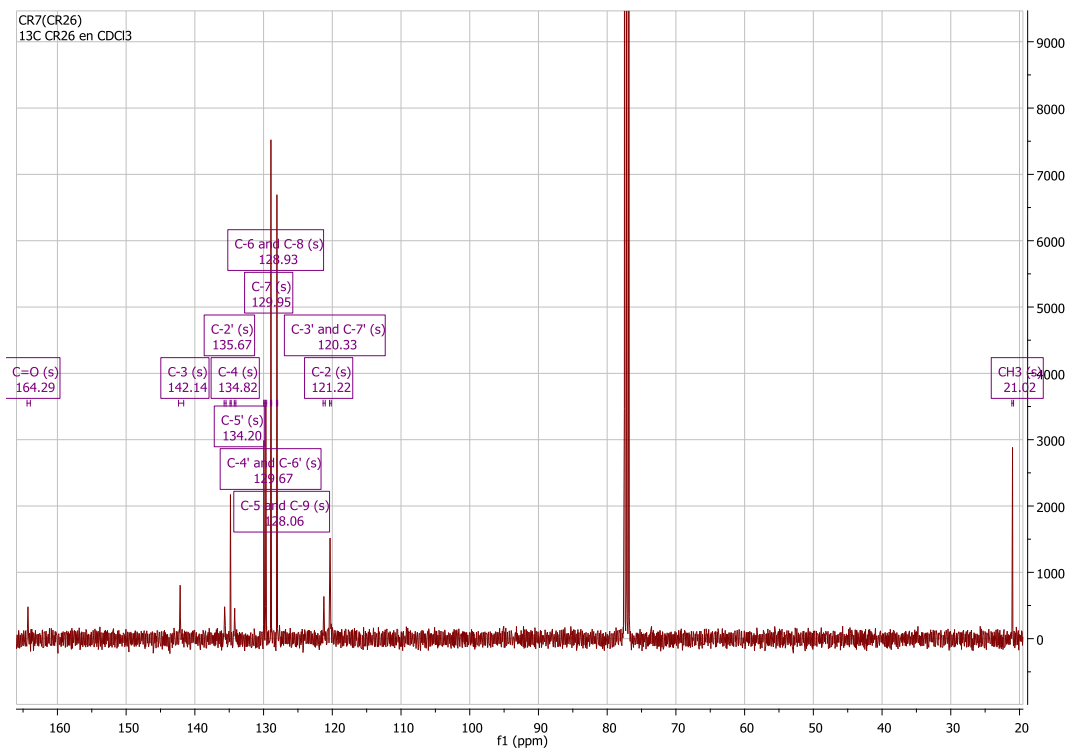
### Espectro infrarrojo de la *N*-(4-metilfenil)cinnamamida **4d**.



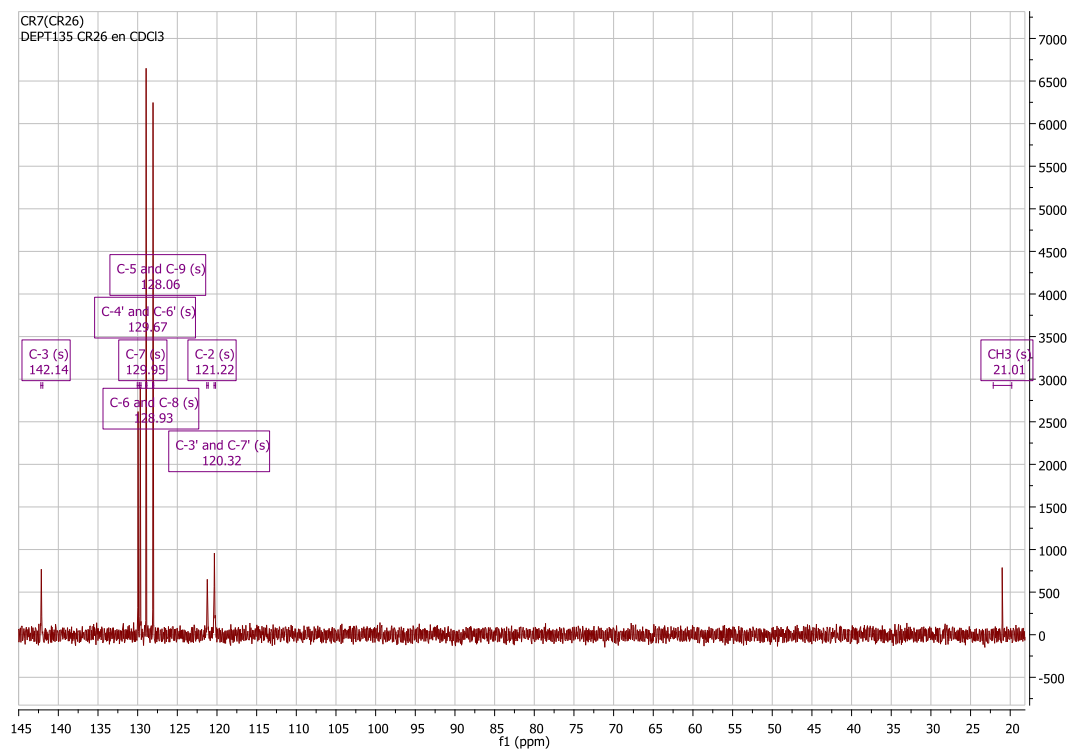
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la *N*-(4-metilfenil)cinnamamida **4d**.



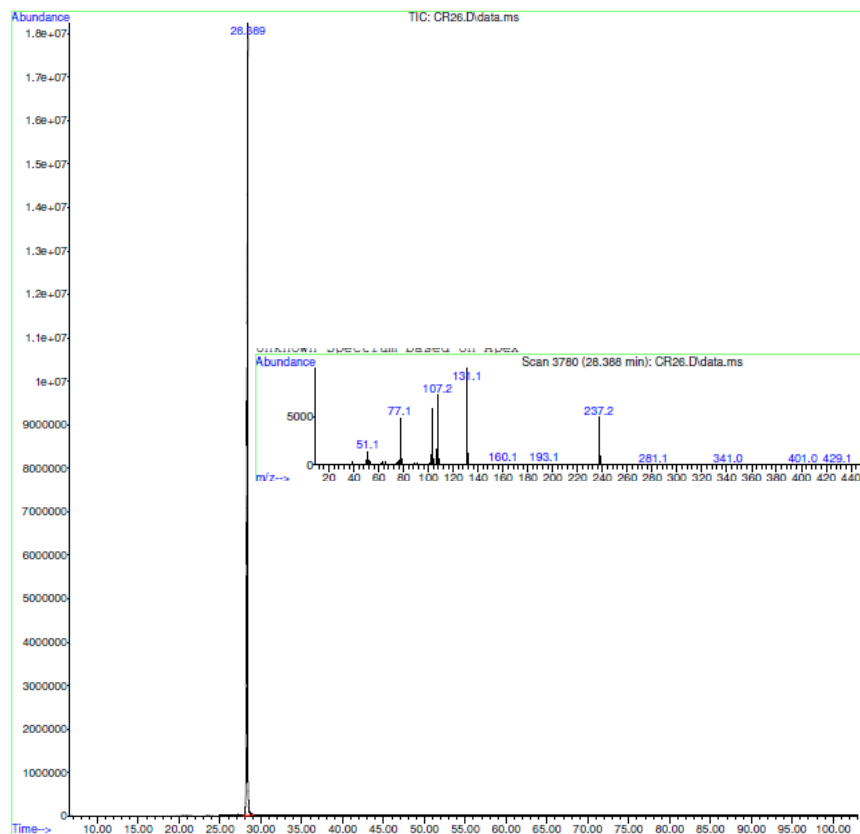
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la *N*-(4-metilfenil)cinnamamida **4d**.



Espectro de DEPT-135 de la *N*-(4-metilfenil)cinnamamida **4d**.



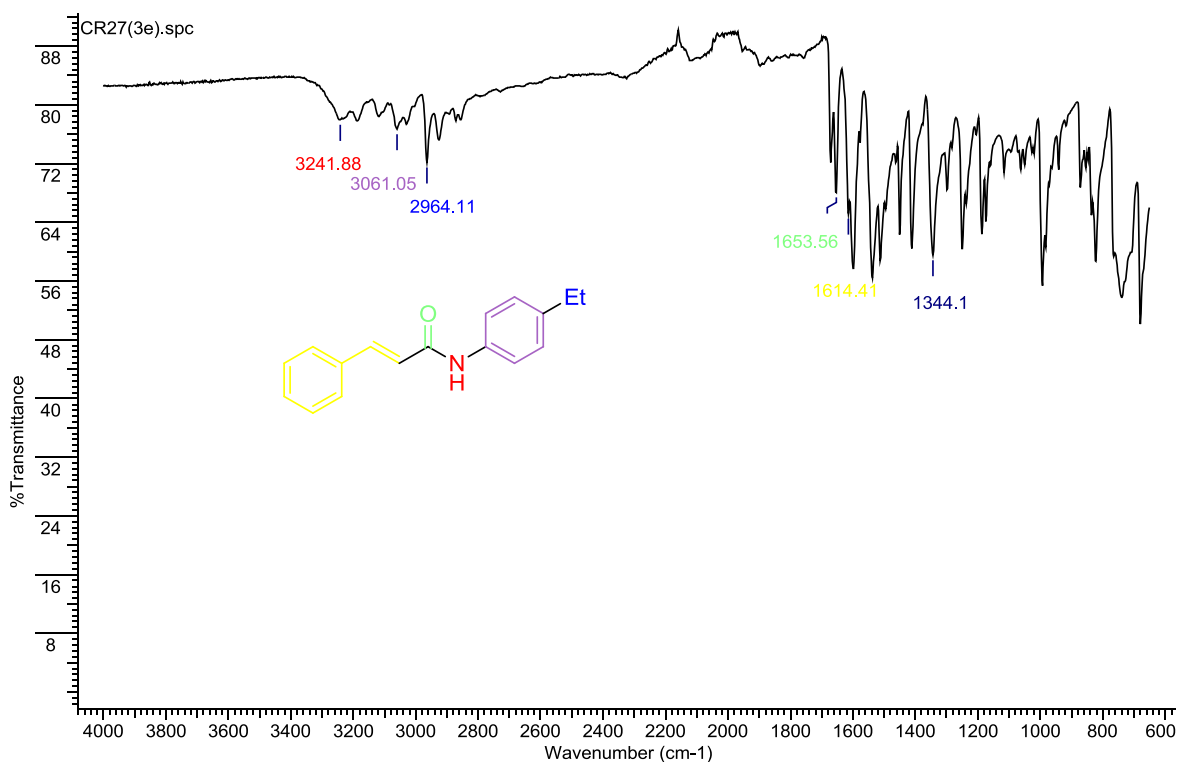
Cromatograma y Fragmentograma de la *N*-(4-metilfenil)cinnamamida **4d**.



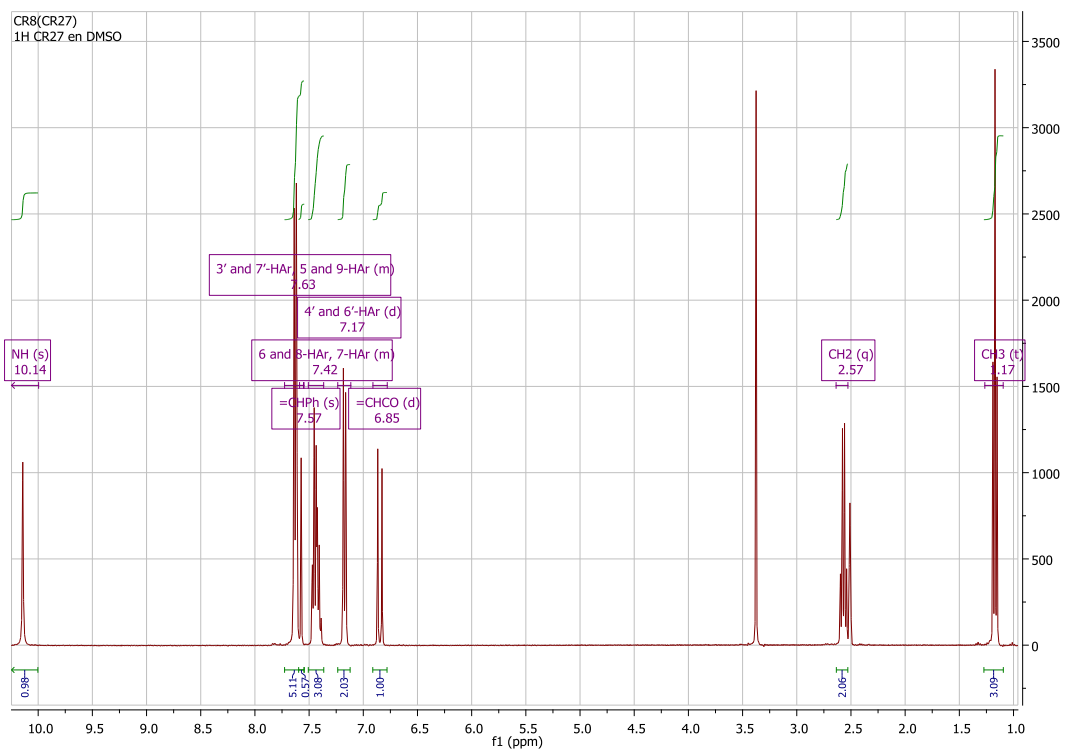
## Anexo E. Espectros relacionados con el compuesto 4e

White crystals (1.88 g, 7.48 mmol, 94%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 3:1] = 0.43; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3241  $\nu$  (NH), 3061  $\nu$  (Aromatic CH), 2964  $\nu$  (CH), 1653  $\nu$  (C=O), 1614  $\nu$  (Ph-C=C), 1344  $\nu$  (C-N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 10.14 (1H, s, NH), 7.73 – 7.55 (4H, m, 3',7', 5 and 9-HAr), 7.57 (1H, m, =CHPh), 7.17 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz, 4' and 6'-HAr), 6.85 (2H, d,  $J = 15.7$  Hz, =CHCO), 2.57 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.17 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 163.3, 139.8 (+), 138.7, 136.9, 134.7, 129.6 (+), 129.0 (2C, +), 127.9 (2C, +), 127.6 (2C, +), 122.4 (+), 119.3 (2C, +), 27.6 (-), 15.6 (+). GC:  $R_t = 30.586$  min, MS (EI),  $m/z$  (%): 251 ( $\text{M}^+$ , 63), 131 (100), 121 (74), 103 (64), 77 (45).

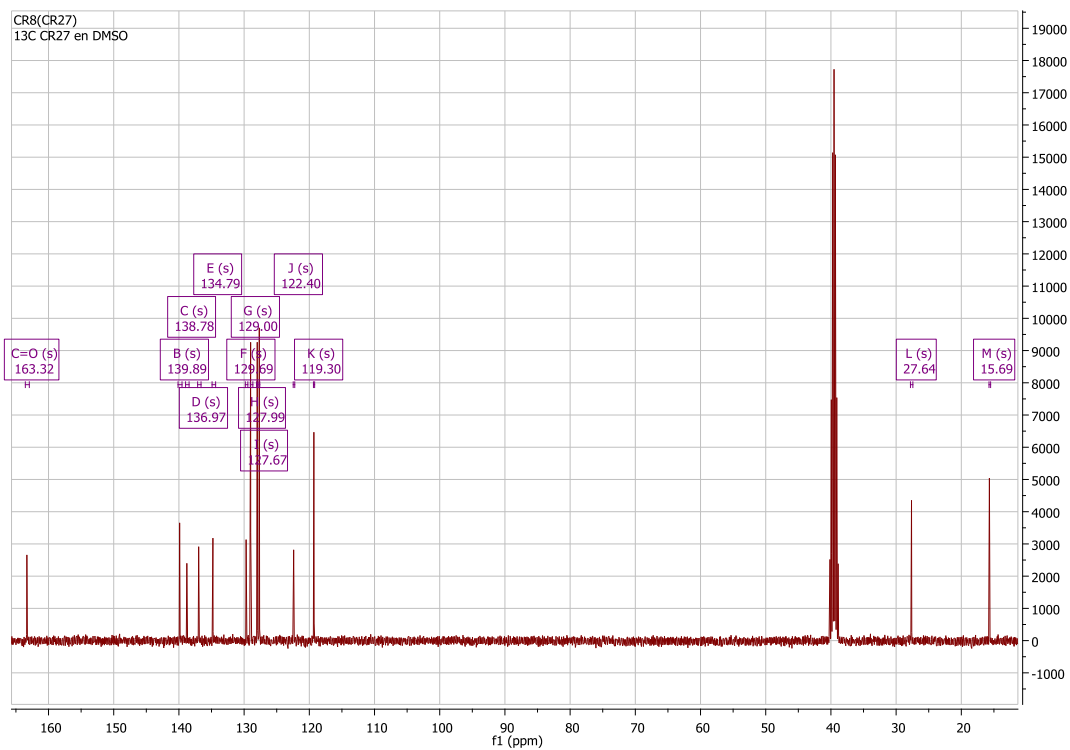
### Espectro infrarrojo de la *N*-(4-etilfenil)cinnamamida 4e



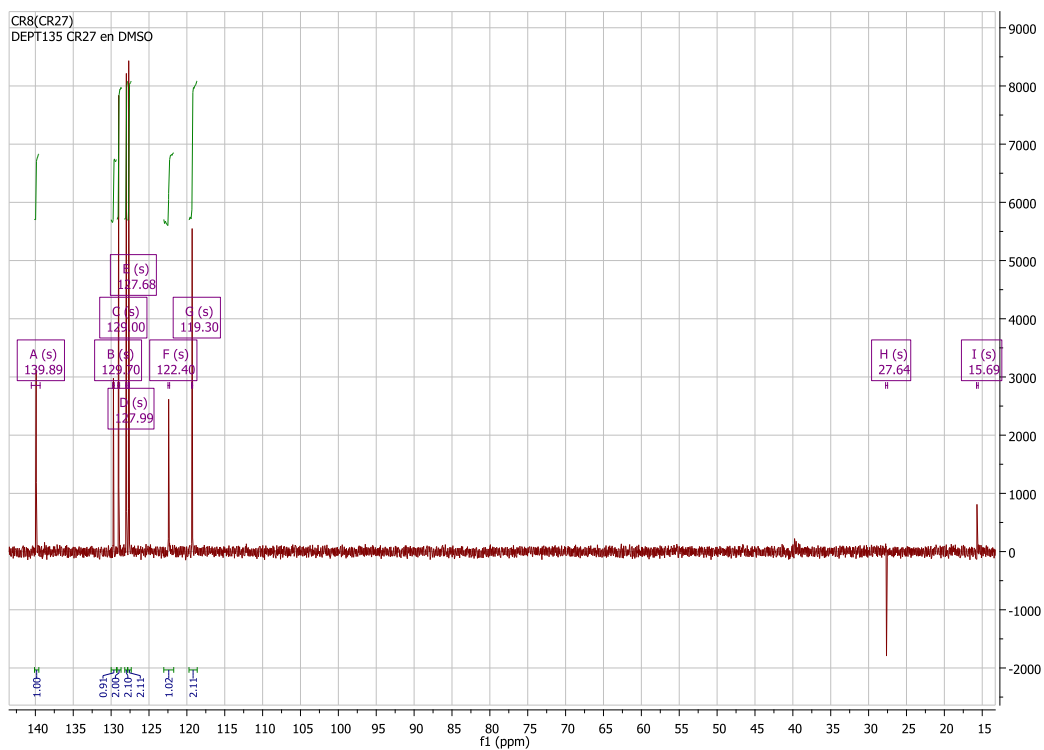
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la *N*-(4-etilfenil)cinnamamida **4e**.



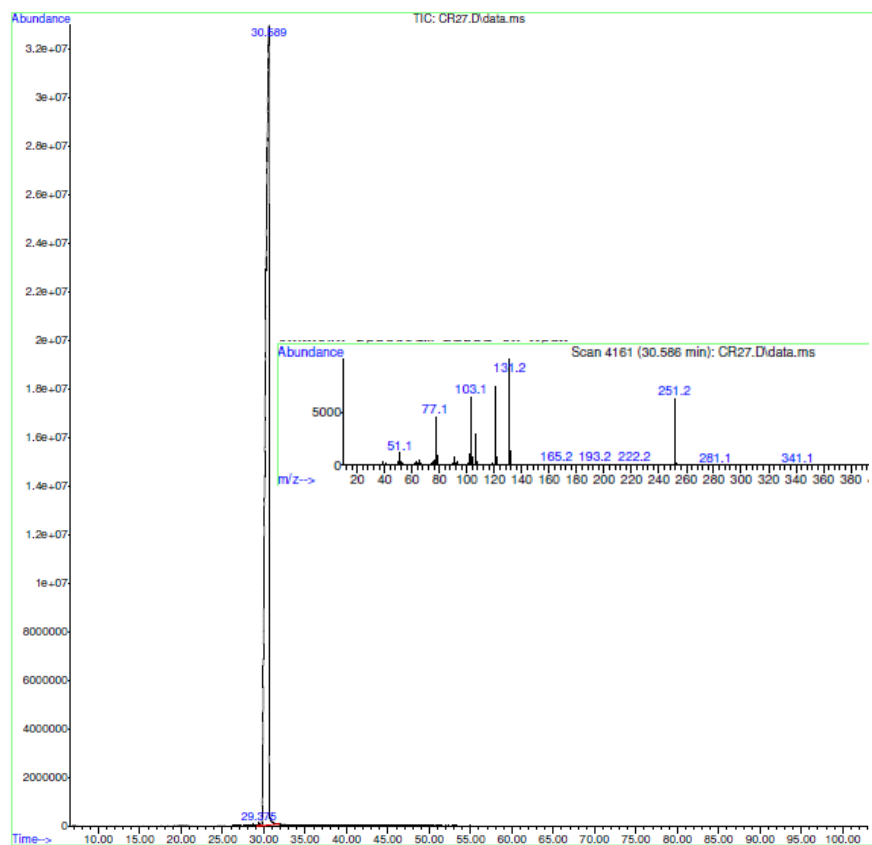
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la *N*-(4-etilfenil)cinnamamida **4e**.



Espectro de DEPT-135 de la *N*-(4-etilfenil)cinnamamida **4e**.



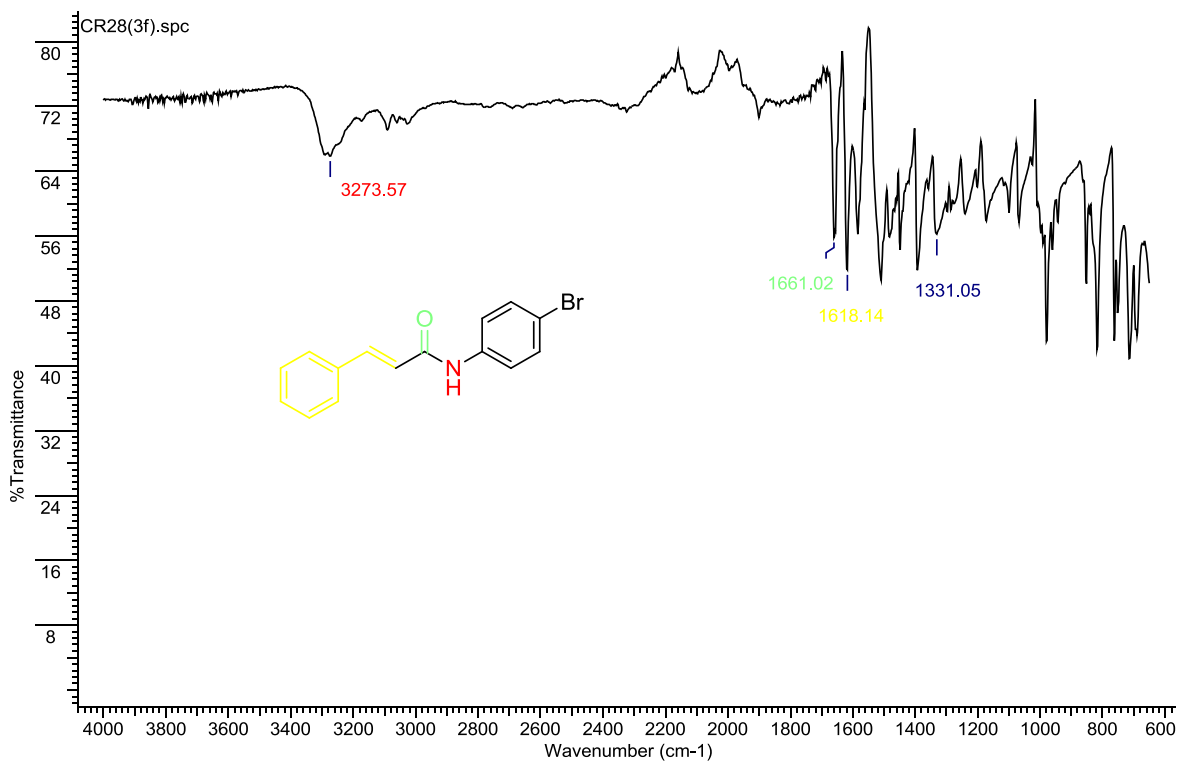
Cromatograma y Fragmentograma de la *N*-(4-etilfenil)cinnamamida **4e**.



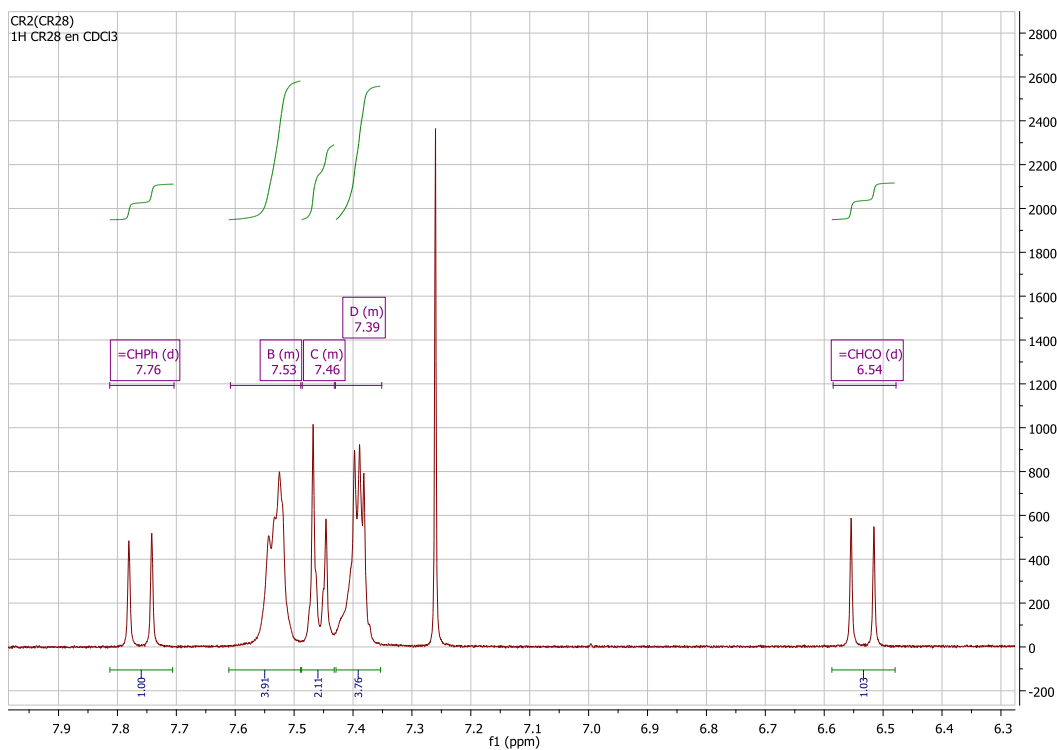
## Anexo F. Espectros relacionados con el compuesto **4f**

White crystals (1.84 g, 6.08 mmol, 92%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 4:1] = 0.73; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3273  $\nu$  (NH), 1661  $\nu$  (C=O), 1618  $\nu$  (Ph-C=C), 1331  $\nu$  (C-N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO),  $\delta$  (ppm): 7.76 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, =CHPh), 7.61 – 7.49 (4H, m), 7.49 – 7.43 (2H, m), 7.43 – 7.35 (4H, m), 6.54 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, =CHCO);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO),  $\delta$  (ppm): 143.1 (+), 141.7, 137.1, 134.5, 132.2 (2C, +), 130.3 (+), 129.0 (2C, +), 128.1 (2C, +), 121.5 (+), 120.4 (+). GC:  $R_t = 33.551$  min, MS (EI),  $m/z$  (%): 303 (22), 301 ( $\text{M}^+$ , 23), 131 (100), 103 (49), 77 (31).

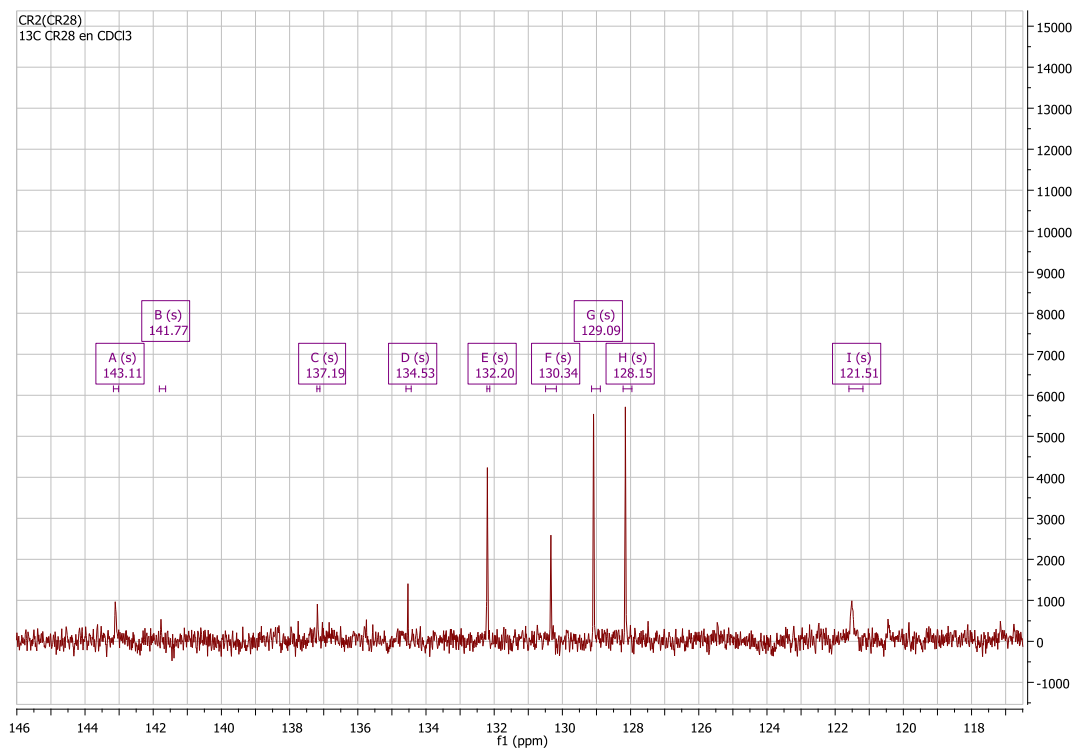
### Espectro infrarrojo de la *N*-(4-bromofenil)cinnamamida **4f**



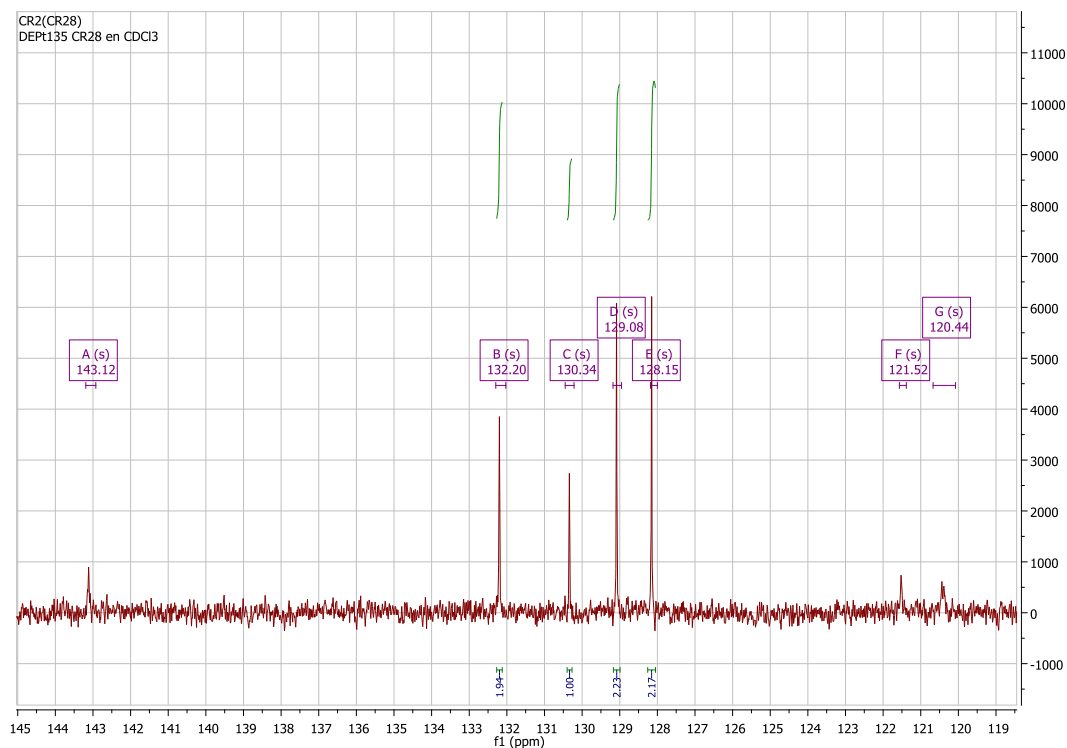
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la *N*-(4-bromofenil)cinnamamida **4f**.



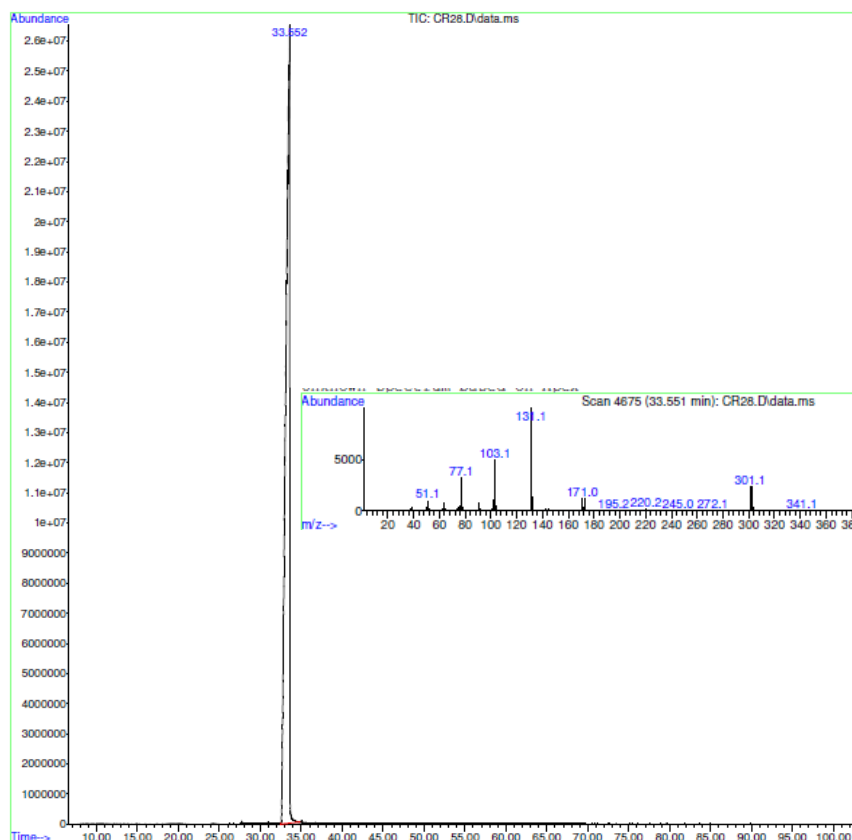
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la *N*-(4-bromofenil)cinnamamida **4f**.



Espectro de DEPT-135 de la *N*-(4-bromofenil)cinnamamida **4f**.



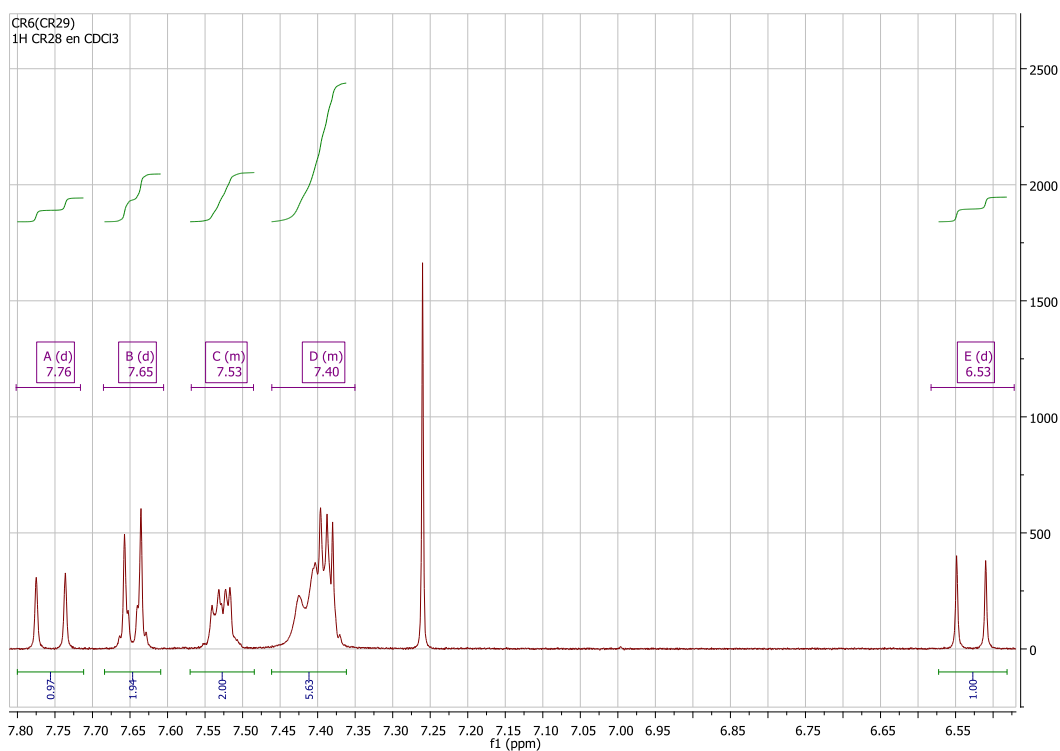
Cromatograma y Fragmentograma de la *N*-(4-bromofenil)cinnamamida **4f**.



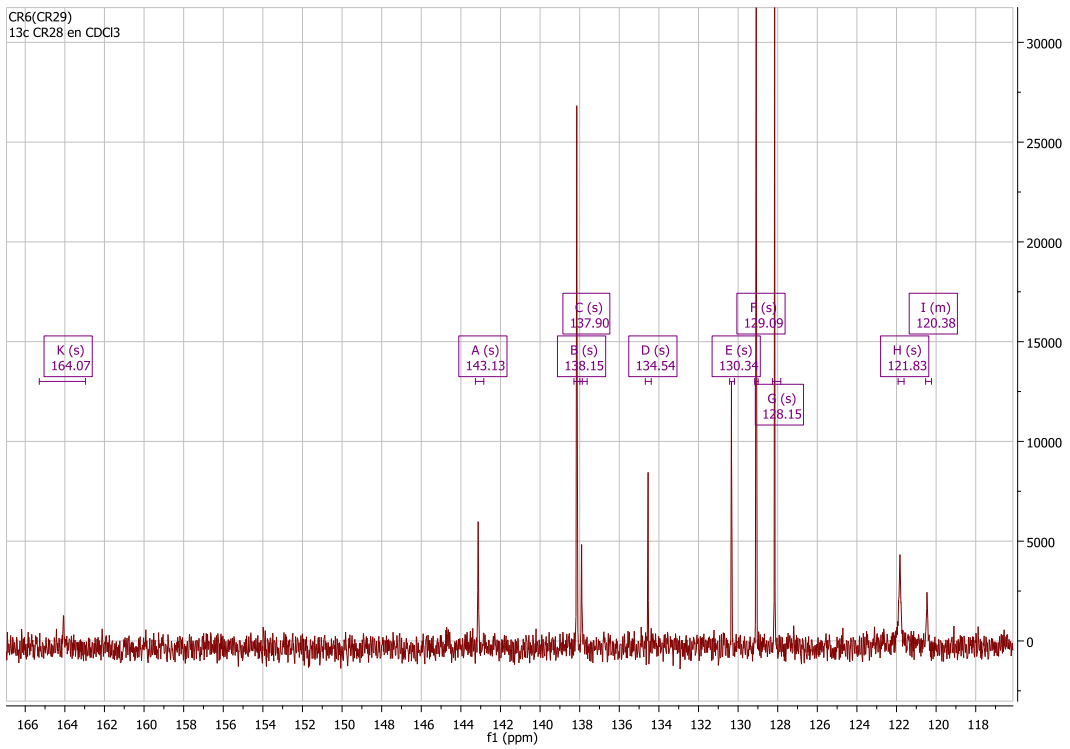
## Anexo G. Espectros relacionados con el compuesto **4g**

White crystals (1.86 g, 5.32 mmol, 93%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 3:1] = 0.5;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.76 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, =CHPh), 7.69 – 7.61 (2H, m), 7.57 – 7.49 (2H, m), 7.43 (1H, s, NH), 7.46 – 7.35 (5H, 6H), 6.53 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, =CHCO);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 164.0, 143.1, 138.1 (2C, +), 137.9, 134.5, 130.3 (+), 129.0 (2C, +), 128.1, 121.8 (+), 120.4 (+). GC:  $R_t = 37.711$  min, MS (EI),  $m/z$  (%): 349 ( $\text{M}^+$ , 49), 219 (29), 131 (100), 103 (47), 77 (30).

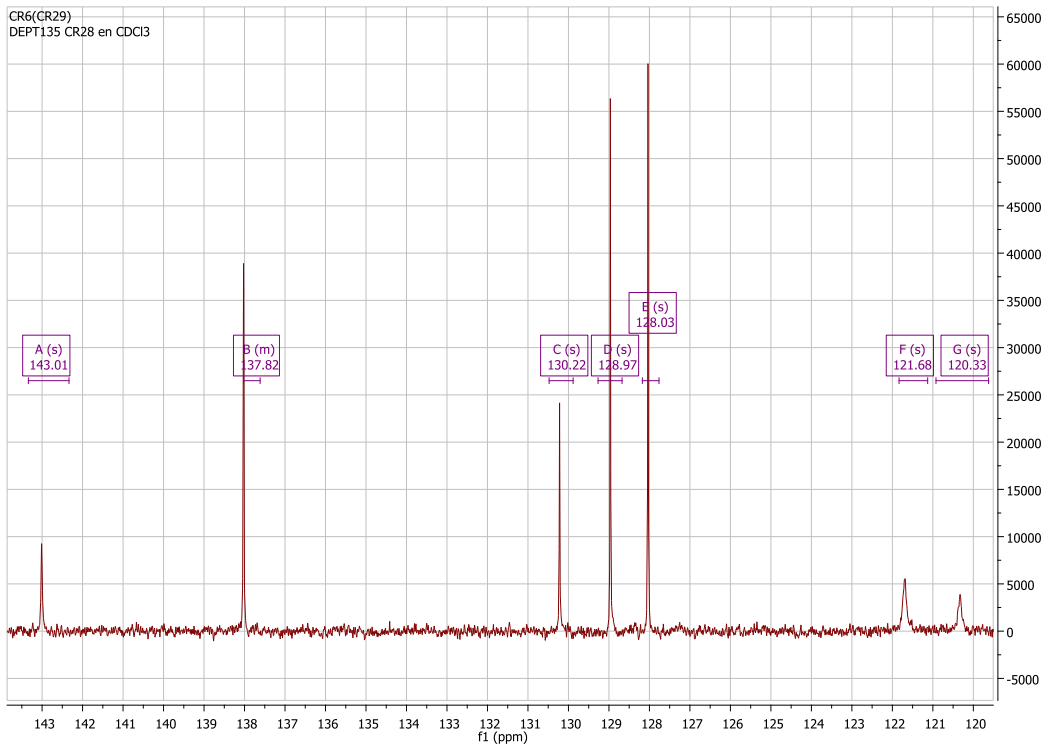
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la *N*-(4-yodofenil)cinnamamida **4g**.



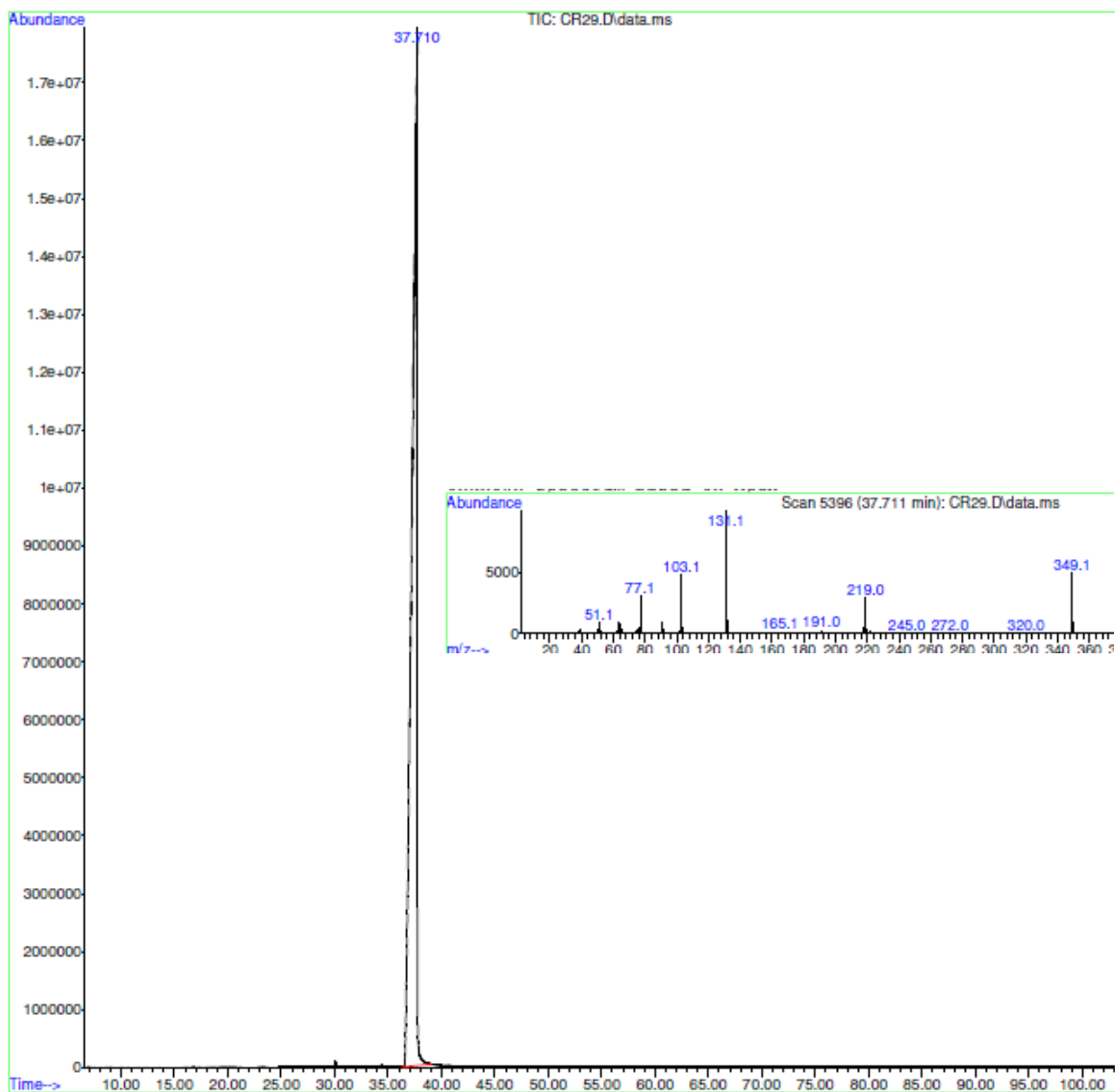
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la *N*-(4-yodofenil)cinnamamida **4g**.



Espectro de DEPT-135 de la *N*-(4-yodofenil)cinnamamida **4g**.



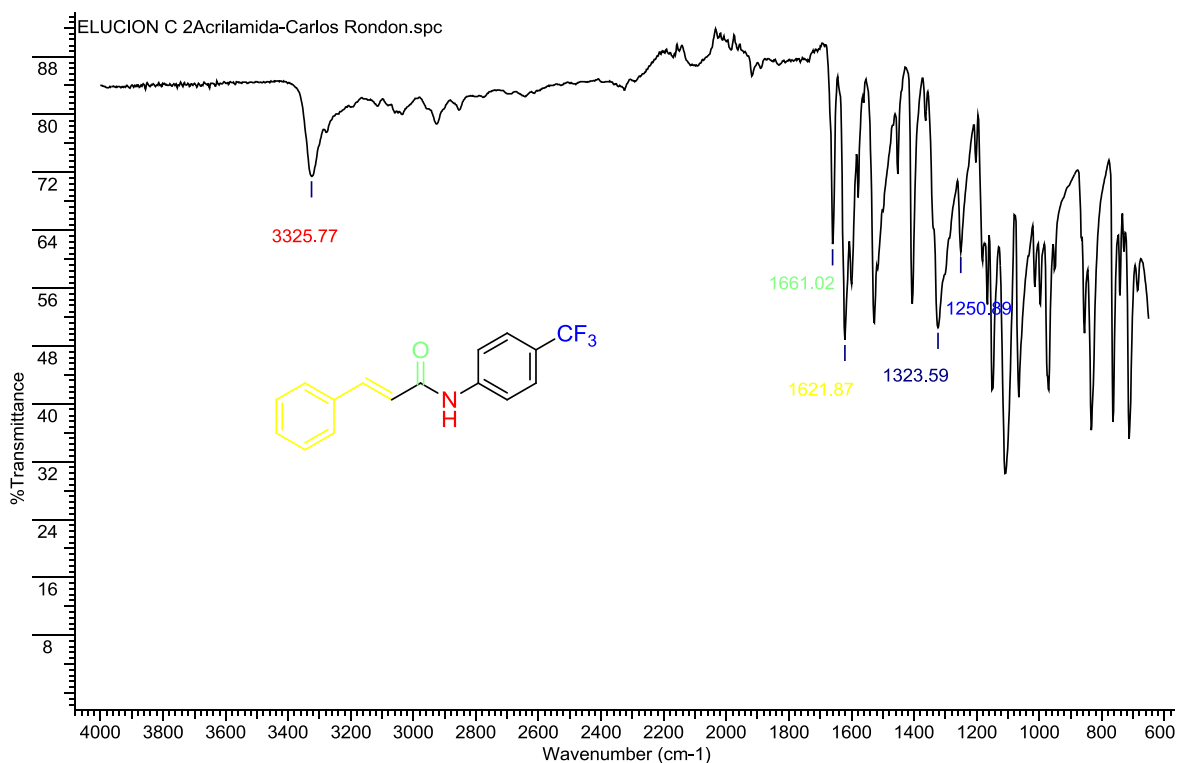
Cromatograma y Fragmentograma de la *N*-(4-yodofenil)cinnamamida **4g**.



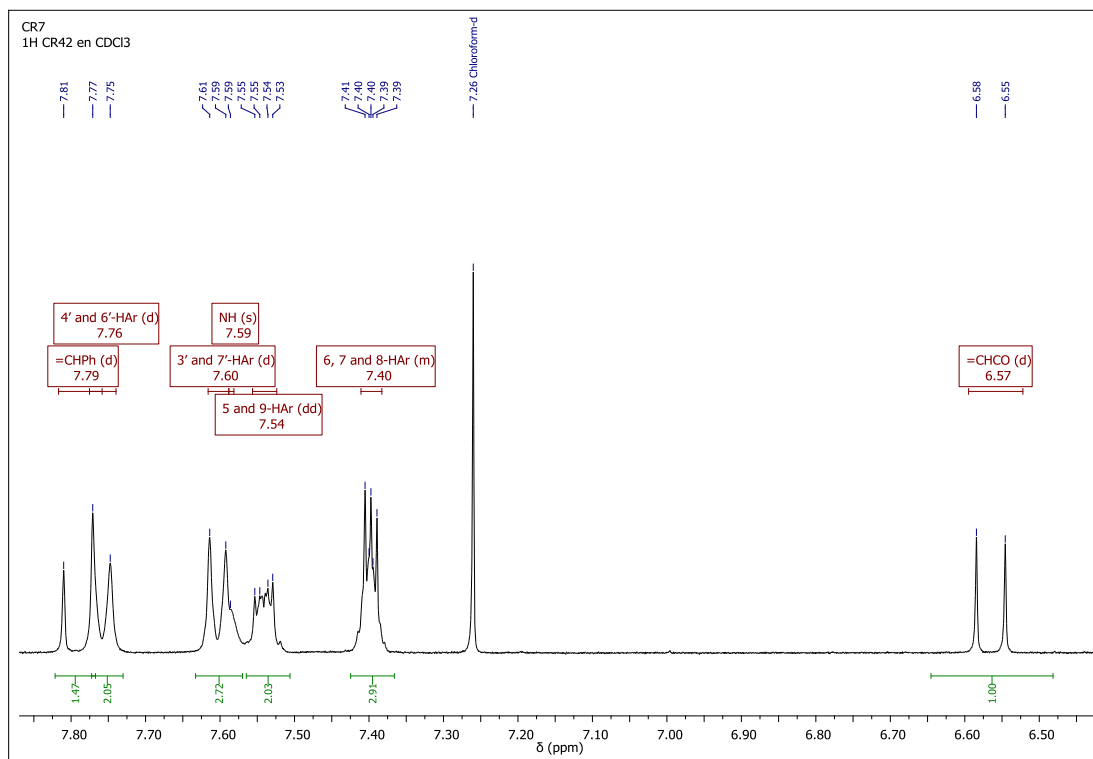
## Anexo H. Espectros relacionados con el compuesto **4h**

White crystals (1.99 g, 6.83 mmol, 95%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 3:1] = 0.4; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3325  $\nu$  (NH), 1661  $\nu$  (C=O), 1621  $\nu$  (C=C), 1323  $\nu$  (C-N), 1250  $\nu$  (C-F) 831  $\nu$  (C=C-H);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 7.79 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, =CHPh), 7.76 (2H, d,  $J = 9.4$  Hz, 4' and 6'- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.60 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, 3' and 7'- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.59 (1H, s, NH), 7.54 (2H, dd,  $J = 7.0, 2.6$  Hz, 5 and 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.41-7.38 (3H, m, 6, 7 and 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.57 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, =CHCO);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 164.2, 143.6 (+), 141.2, 141.1, 134.4, 130.4 (2C, +), 129.1 (2C, +), 128.2 (2C, +), 126.5 (2C, q,  $J = 3.8$  Hz, +), 124.2 (d,  $J = 271.7$  Hz), 120.2 (+), 119.6 (+). GC:  $R_t = 26.385$  min, MS (EI),  $m/z$  (%): 291 ( $\text{M}^+$ , 23), 132 (15), 131 (100), 103 (60), 77 (35).

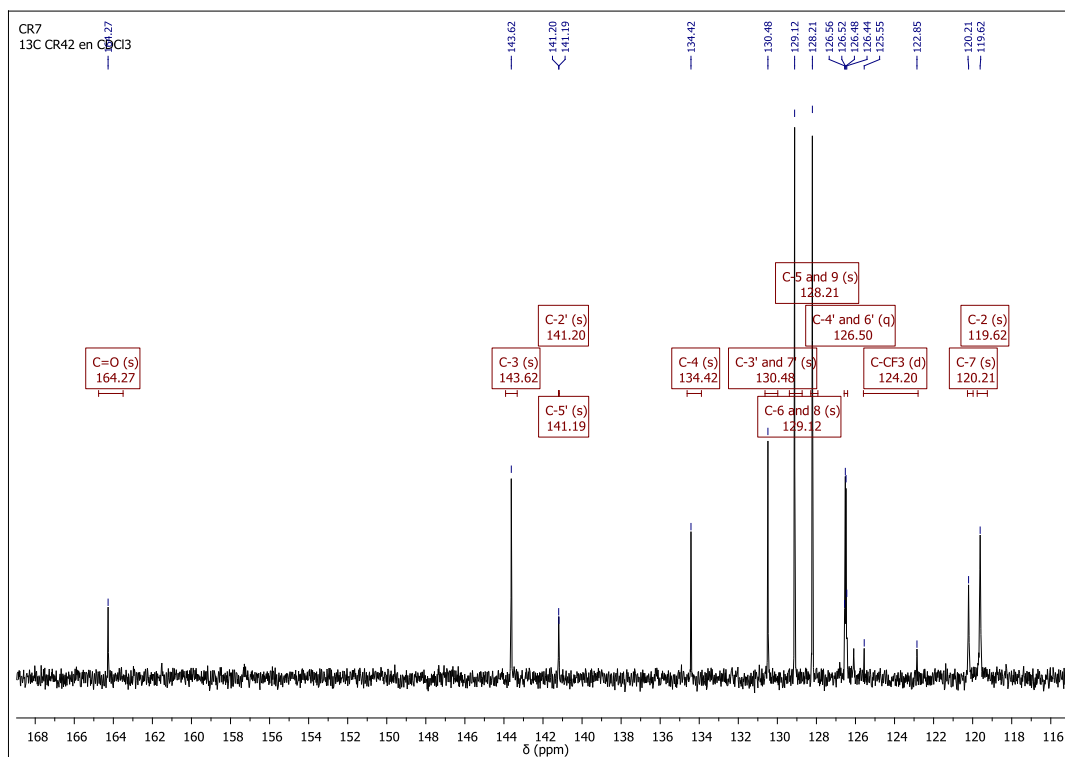
### Espectro infrarrojo de la *N*-(4-(trifluorometil)fenil)cinnamamida **4h**



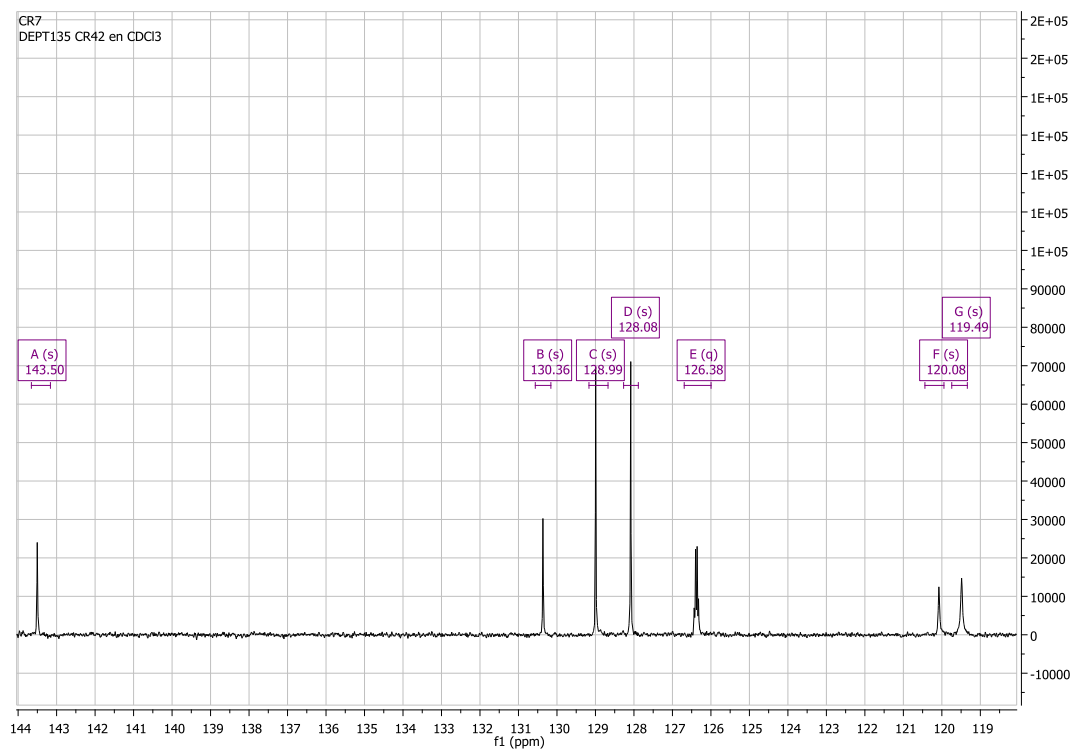
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la *N*-(4-(trifluorometil)fenil)cinnamamida **4h**.



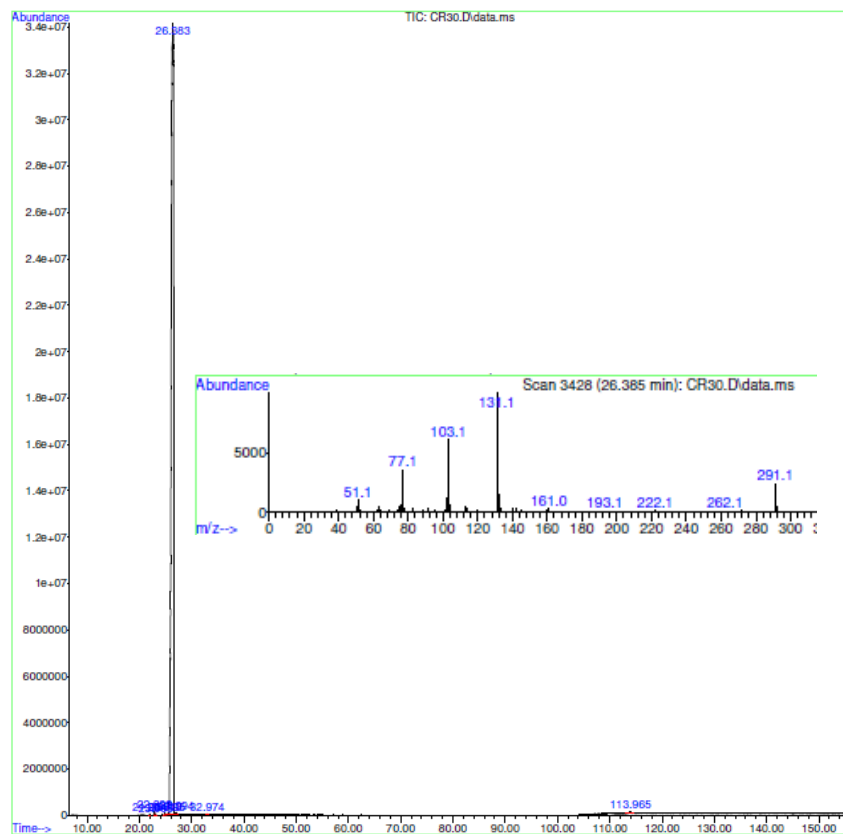
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la *N*-(4-(trifluorometil)fenil)cinnamamida **4h**.



Espectro de DEPT-135 de la *N*-(4-(trifluorometil)fenil)cinnamamida **4h**.



Cromatograma y Fragmentograma de la *N*-(4-(trifluorometil)fenil)cinnamamida **4h**.



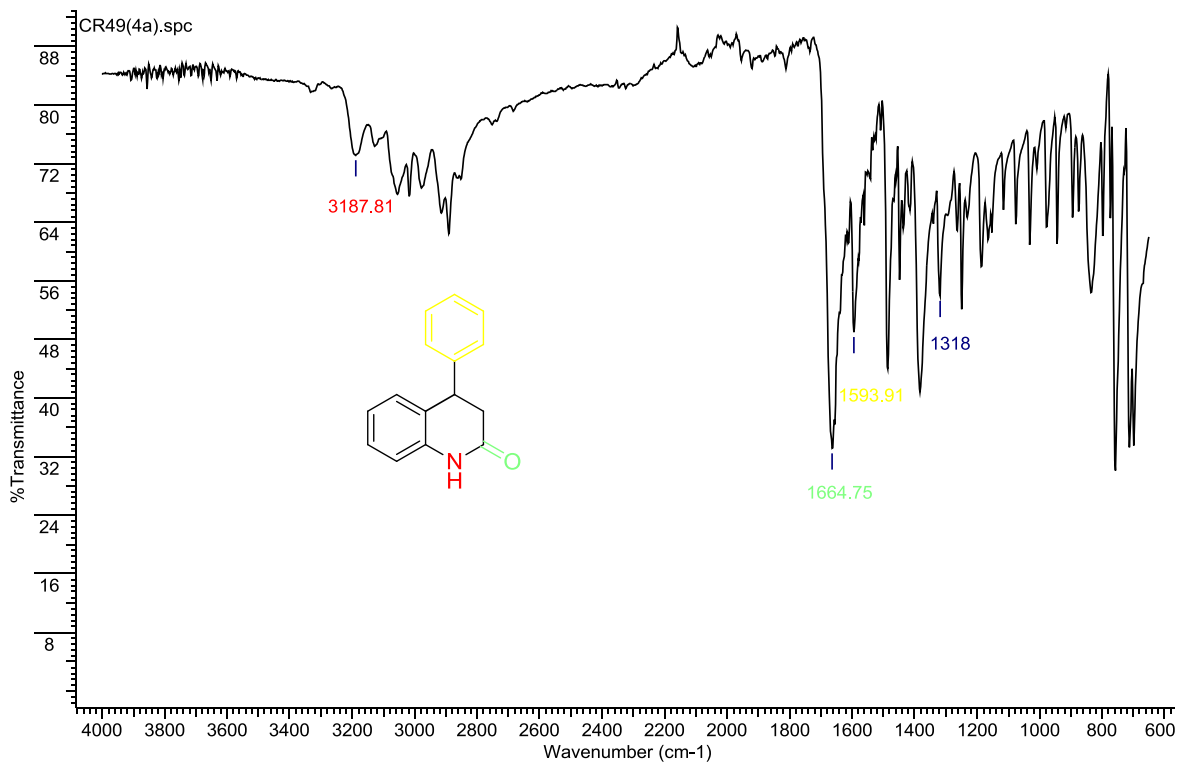
## **ANEXOS I - O**

**Información espectral relacionada con las 4-aril-3,4-dihidroquinolin-2-onas preparadas  
5a-5h**

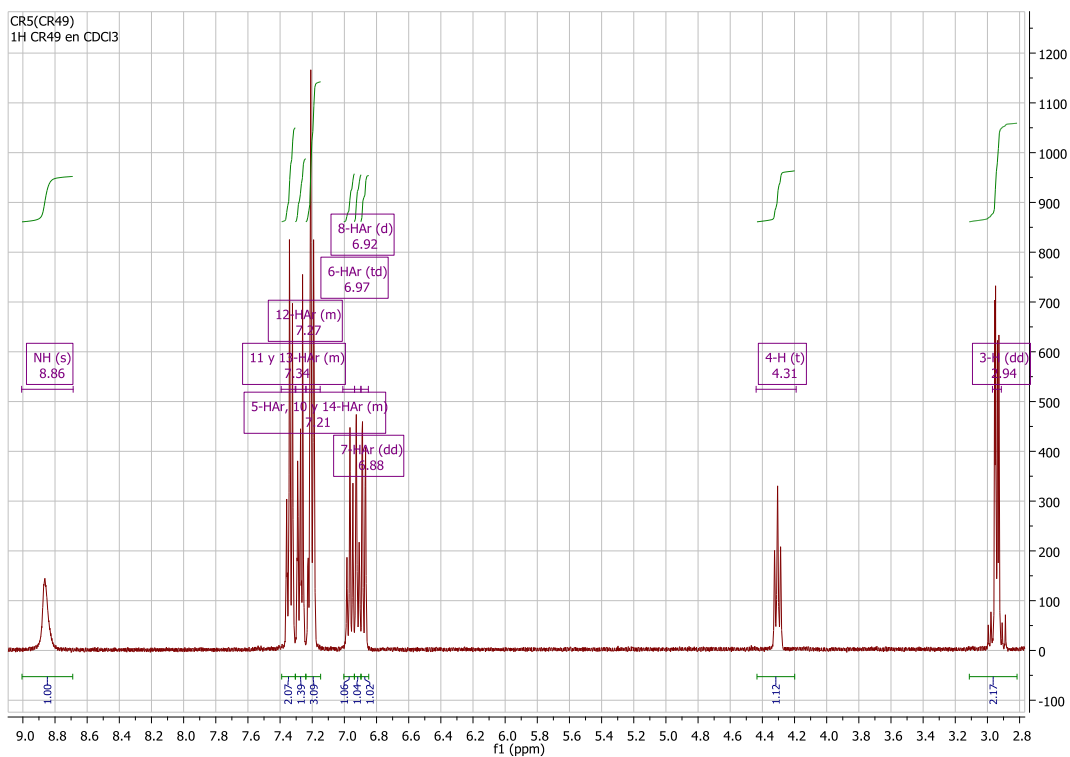
## Anexo I. Espectros relacionados con el compuesto **5a**

White crystals (0.44 g, 1.97 mmol, 99%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 3:1] = 0.1; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3187  $\nu$  (NH), 1664  $\nu$  (C=O), 1593  $\nu$  (Ph), 1318  $\nu$  (C-N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.86 (1H, s, NH), 7.39 – 7.31 (2H, m, 11 and 13- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.30 – 7.24 (1H, m, 12- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.21 (3H, m, 5, 10 and 14- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.97 (1H, td,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 6- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.92 (1H, m, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.88 (1H, dd,  $J = 7.8, 0.7$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 4.31 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, 4- $H$ ), 2.94 (2H, dd,  $J = 7.5, 2.9$  Hz, 3- $H$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 171.0, 141.5, 137.1, 129.0 (2C), 128.5, 128.1, 127.9 (2C), 127.3, 126.8, 123.5, 115.8, 42.1, 38.5. GC:  $R_t = 25.045$  min, MS (EI),  $m/z$  (%): 223 ( $\text{M}^+$ , 100), 222 (22), 195 (30), 194 (67), 180 (54).

### Espectro infrarrojo de la 4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5a**



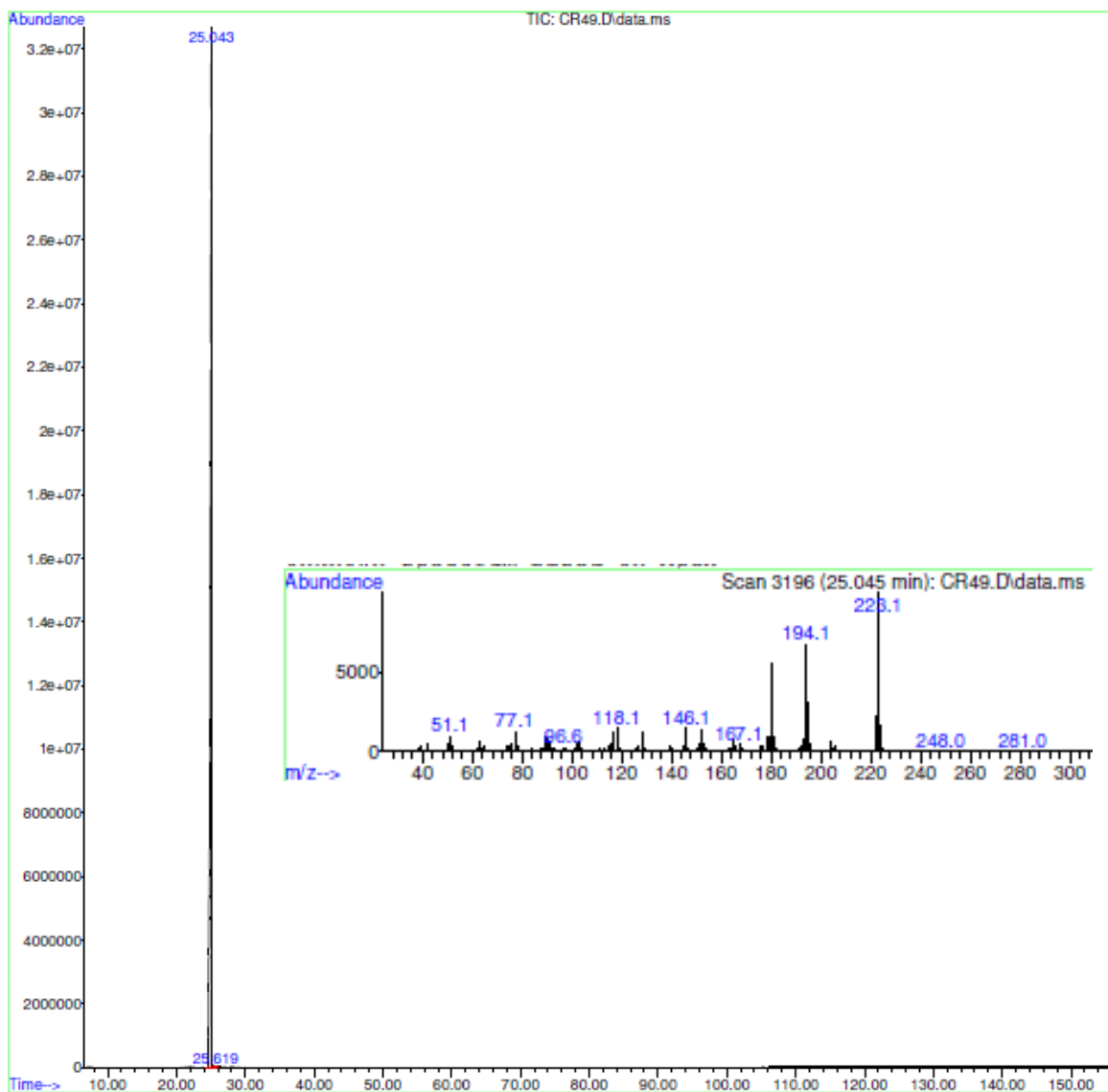
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la 4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5a**.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la 4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5a**.



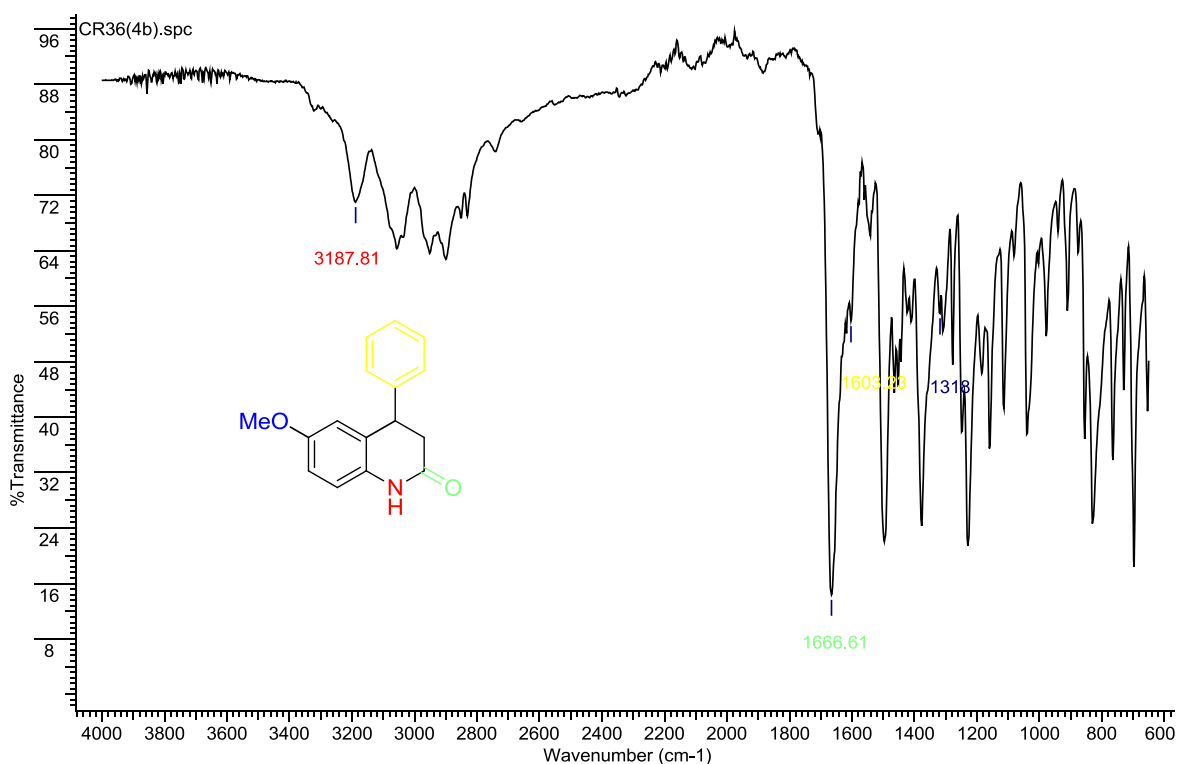
Cromatograma y Fragmentograma de la 4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5a**.



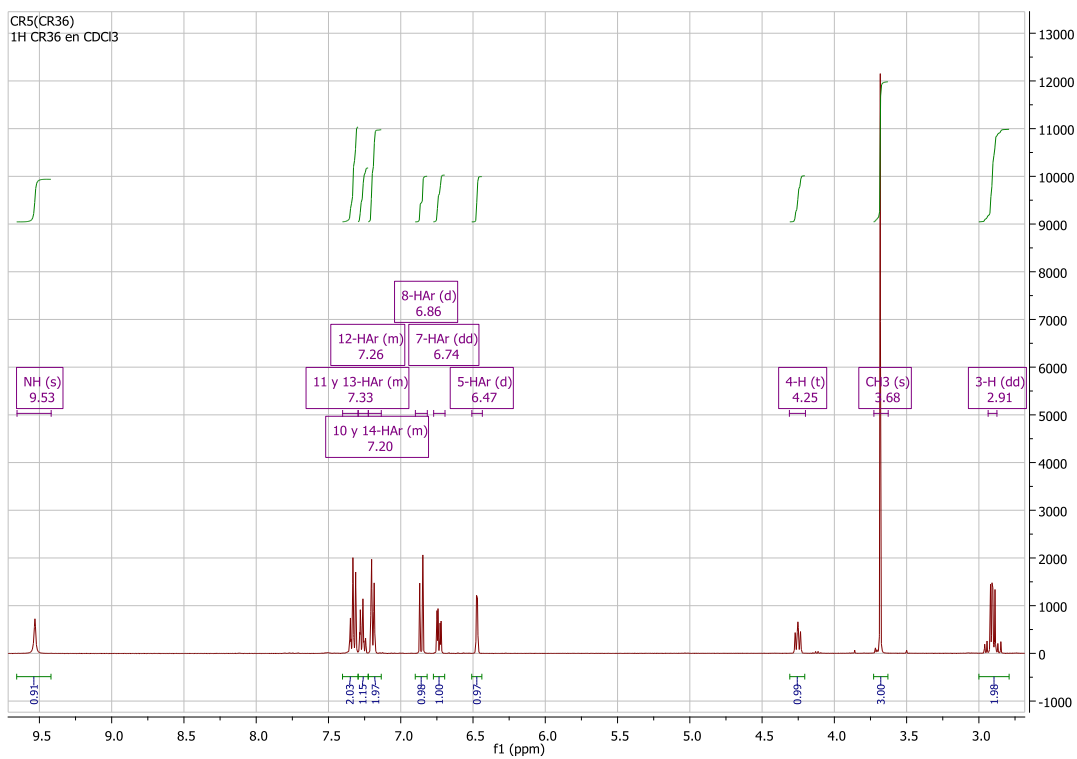
## Anexo J. Espectros relacionados con el compuesto **5b**

White crystals (0.48 g, 1.91 mmol, 96%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 2:1] = 0.26; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3187  $\nu$  ( $\text{NH}$ ), 1666  $\nu$  ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1603  $\nu$  ( $\text{Ph}$ ), 1318  $\nu$  ( $\text{C}-\text{N}$ ), 1040  $\nu$  ( $\text{Ph}-\text{O}-\text{C}$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 9.53 (1H, s,  $\text{NH}$ ), 7.40 – 7.30 (2H, m, 11 and 13- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.29 – 7.22 (1H, m, 12- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.22 – 7.13 (2H, m, 10 and 14- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.86 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.74 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.8$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.47 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz, 5- $H_{\text{Ar}}$ ), 4.25 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, 4- $H$ ), 3.68 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.91 (2H, dd,  $J = 7.5, 5.0$  Hz, 3- $H$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 171.0, 155.8, 141.4, 130.7, 129.0 (2C, +), 128.1, 127.9 (2C, +), 127.3 (+), 116.7 (+), 114.4 (+), 112.8 (+), 55.5 (+), 42.3 (+), 38.4 (-). GC:  $R_t = 28.002$  min, MS (EI),  $m/z$  (%): 254 (18), 253 ( $\text{M}^+$ , 100), 238 (21), 210 (28), 167 (24).

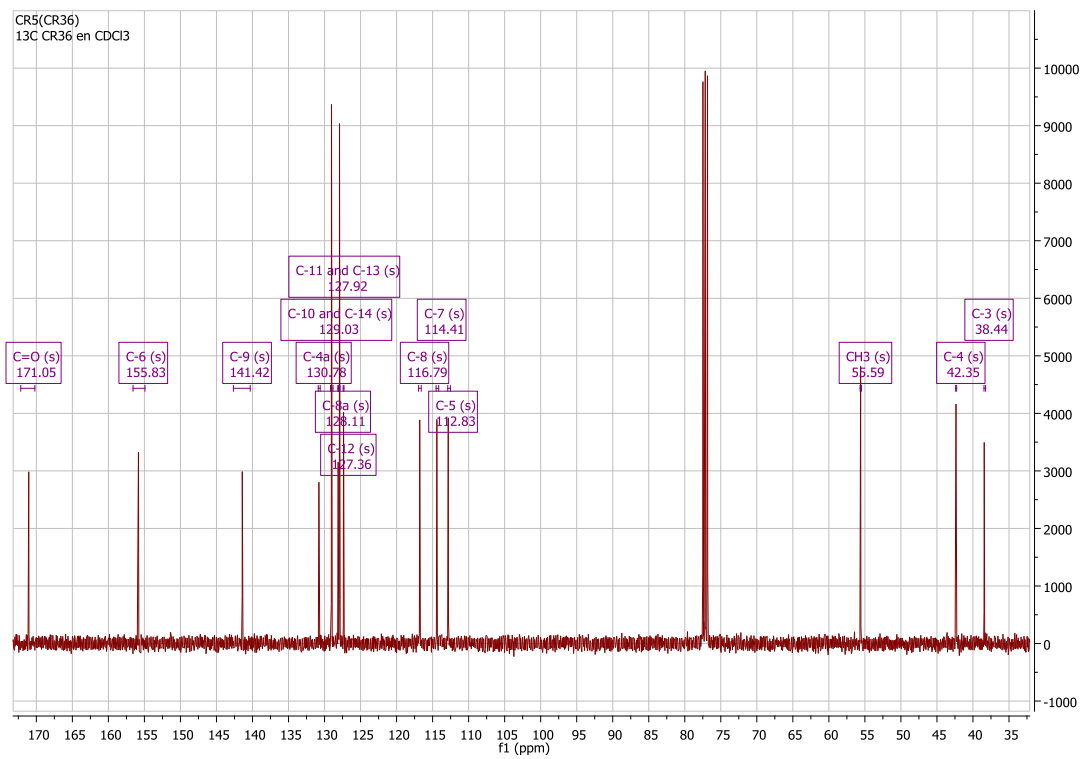
### Espectro infrarrojo de la 6-metoxi-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5b**



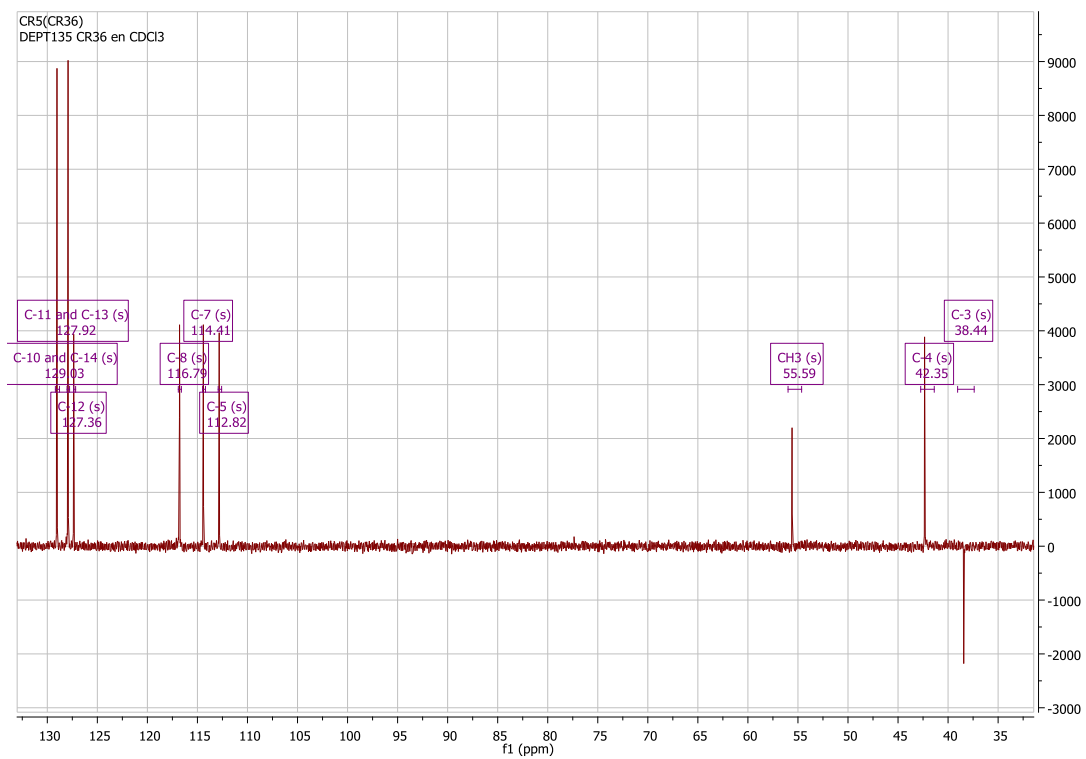
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la 6-metoxi-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5b**.



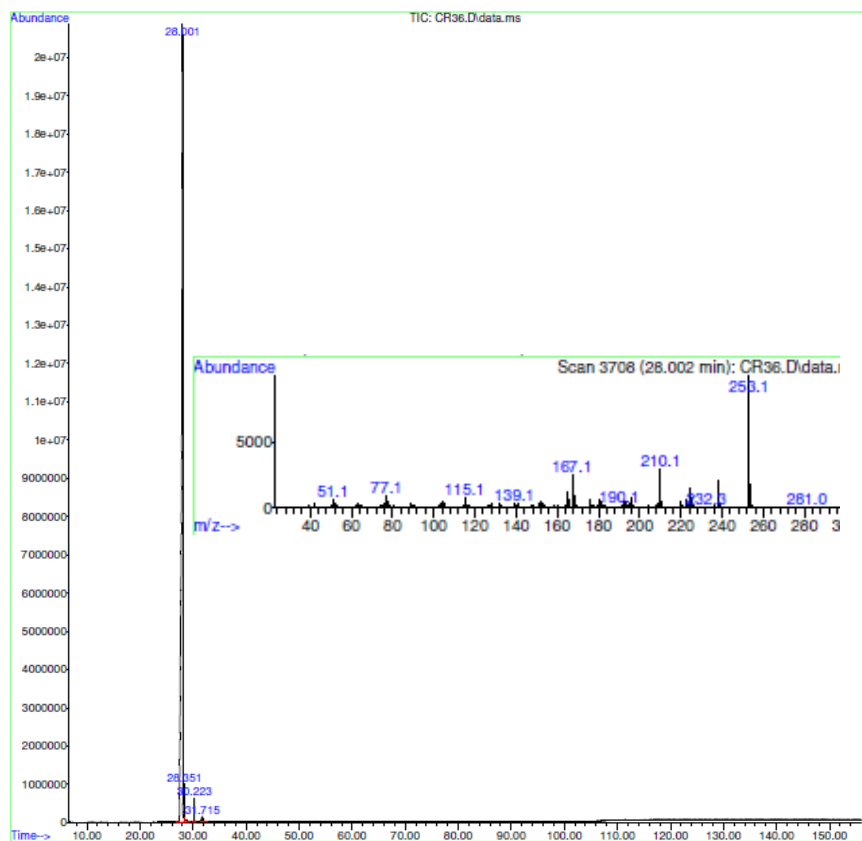
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la 6-metoxi-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5b**.



Espectro de DEPT-135 de la 6-metoxi-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5b**.



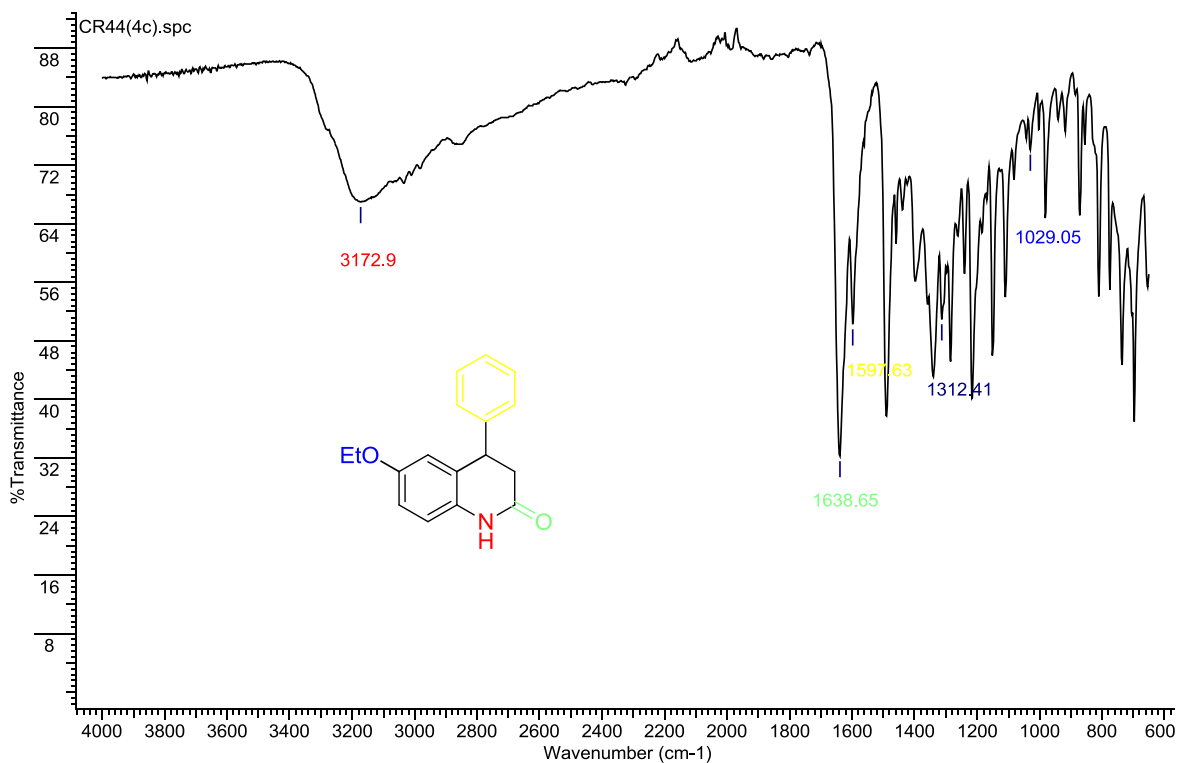
Cromatograma y Fragmentograma de la 6-metoxi-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5b**.



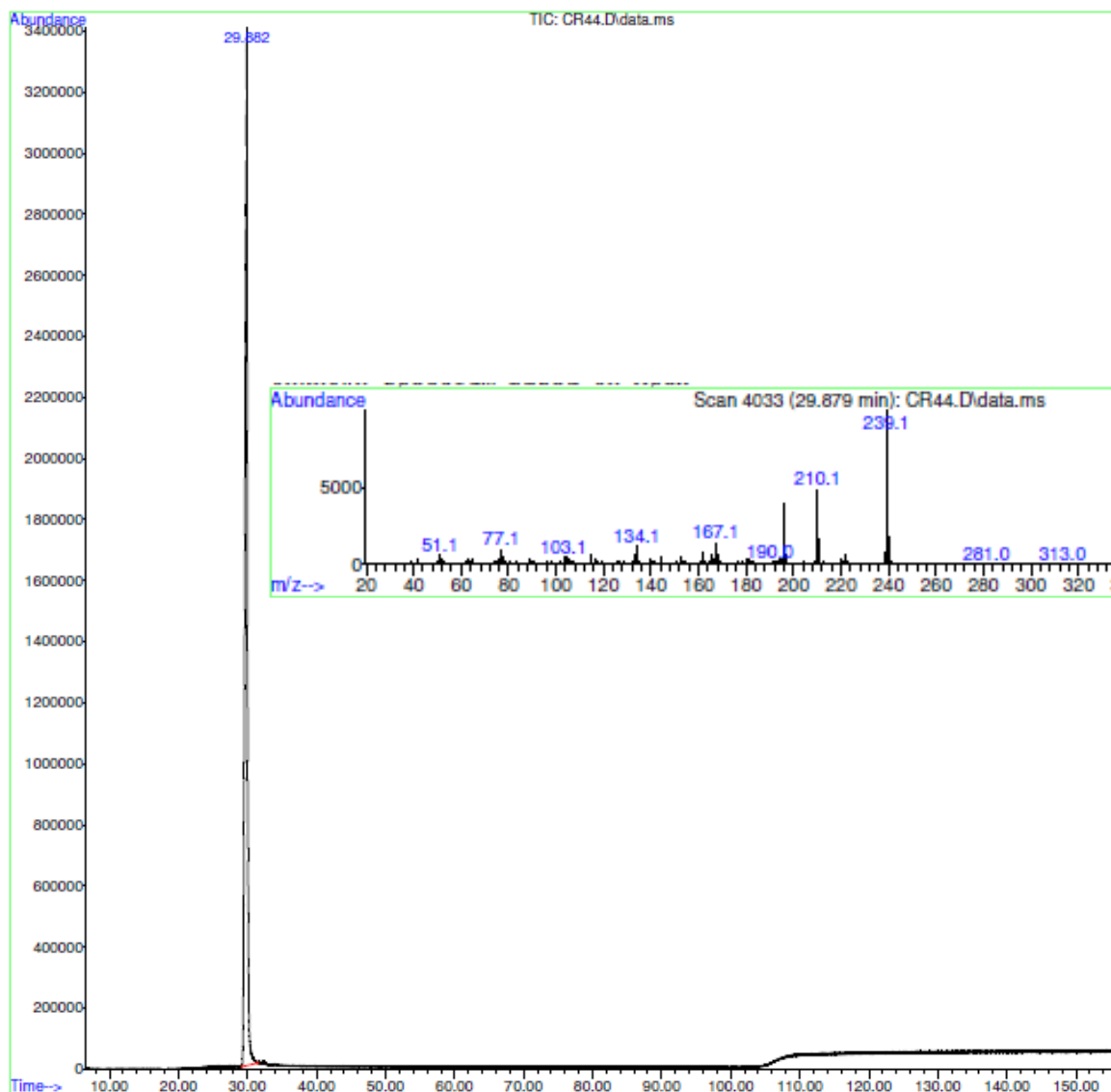
## Anexo K. Espectros relacionados con el compuesto **5c**

White crystals (0.49 g, 1.85 mmol, 93%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 2:1] = 0.23; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3172  $\nu$  (NH), 1638  $\nu$  (C=O), 1597  $\nu$  (Ph), 1312  $\nu$  (C-N), 1029  $\nu$  (Ph-O-C); GC:  $R_t$  = 29.879 min, MS (EI),  $m/z$  (%): 240 (17), 239 ( $M^+$ , 100), 211 (16), 210 (48), 196 (39).

Espectro infrarrojo de la 6-Etoxi-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5c**



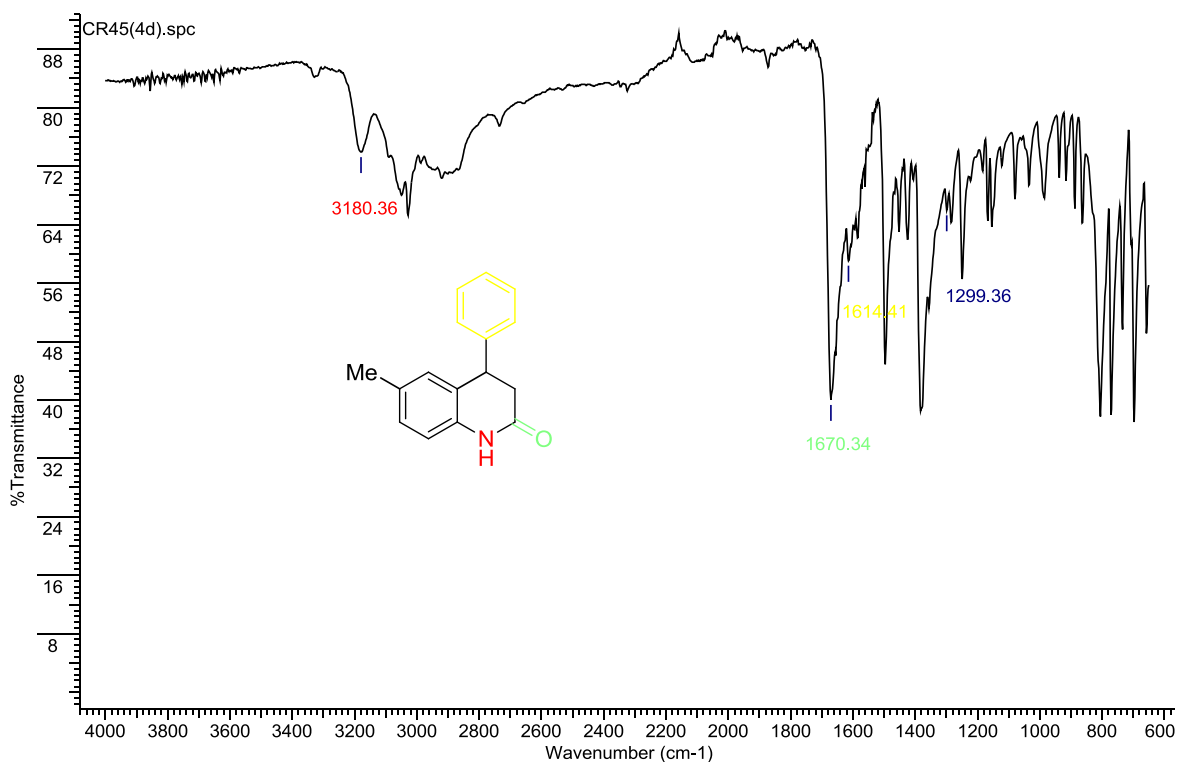
Cromatograma y Fragmentograma de la 6-Etoxi-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5c**



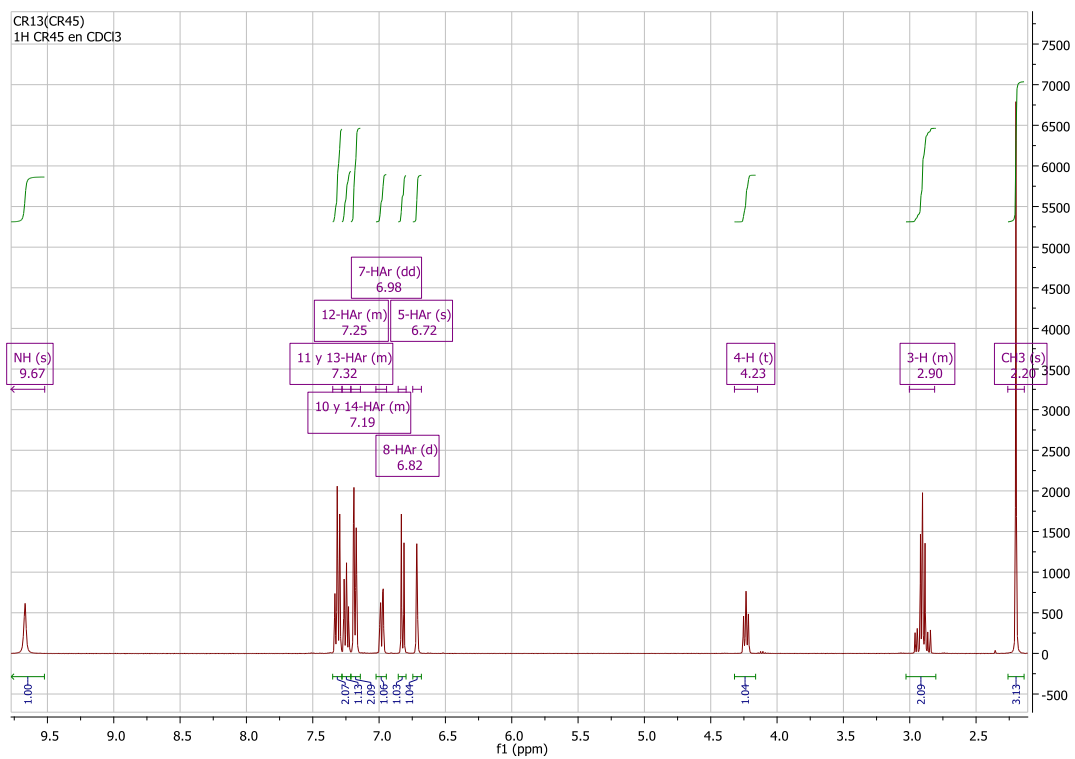
## Anexo L. Espectros relacionados con el compuesto **5d**

White crystals (0.43 g, 1.83 mmol, 92%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 2:1] = 0.6; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3180  $\nu$  (NH), 1670  $\nu$  (C=O), 1614  $\nu$  (Ph), 1299  $\nu$  (C-N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9.67 (1H, s, NH), 7.35 – 7.28 (2H, m, 11 and 13- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.28 – 7.21 (1H, m, 12- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.21 – 7.14 (2H, m, 10 and 14- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.98 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.82 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.72 (1H, s, 5- $H_{\text{Ar}}$ ), 4.23 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz, 4- $H$ ), 3.00 – 2.81 (2H, m, 3- $H$ ), 2.20 (3H, s,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 171.3, 141.9, 134.8, 132.9, 128.9 (2C, +), 128.9 (+), 128.5 (+), 127.8 (2C, +), 127.2 (+), 126.4, 115.9 (+), 42.1(+), 38.6 (-), 20.9 (+). GC:  $R_t = 25.905$  min, MS (EI),  $m/z$  (%): 237 ( $\text{M}^+$ , 100), 222 (28), 209 (21), 208 (46), 194 (46).

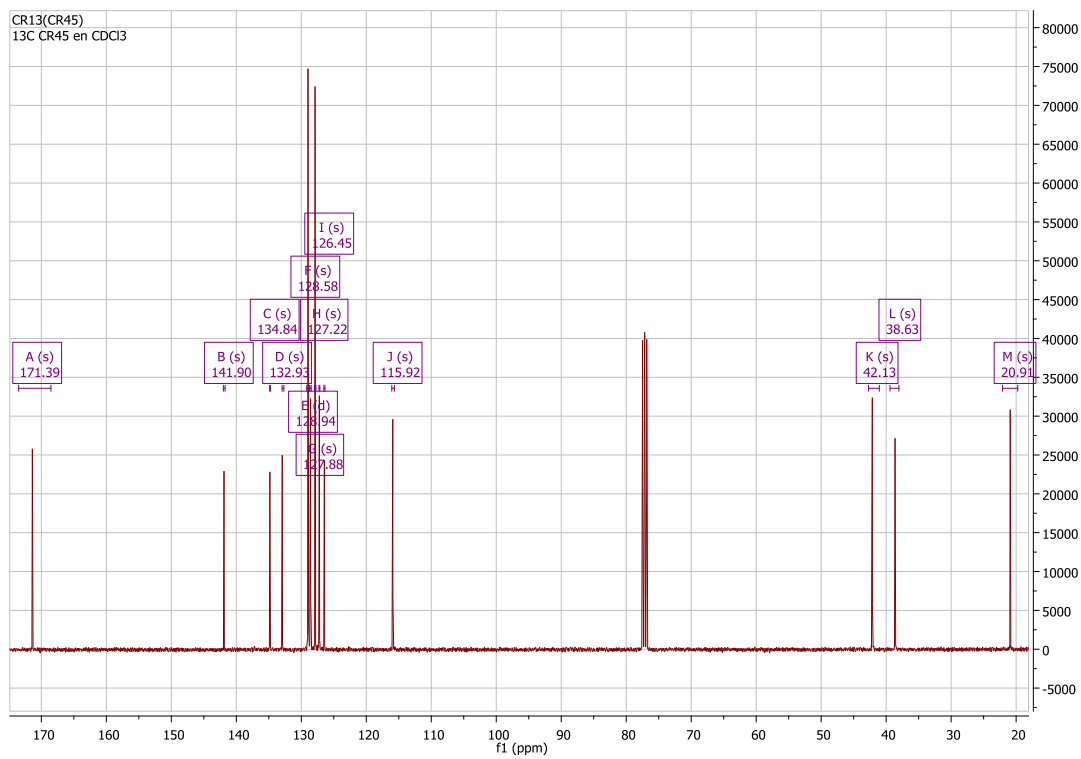
### Espectro infrarrojo de la 6-metil-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5d**



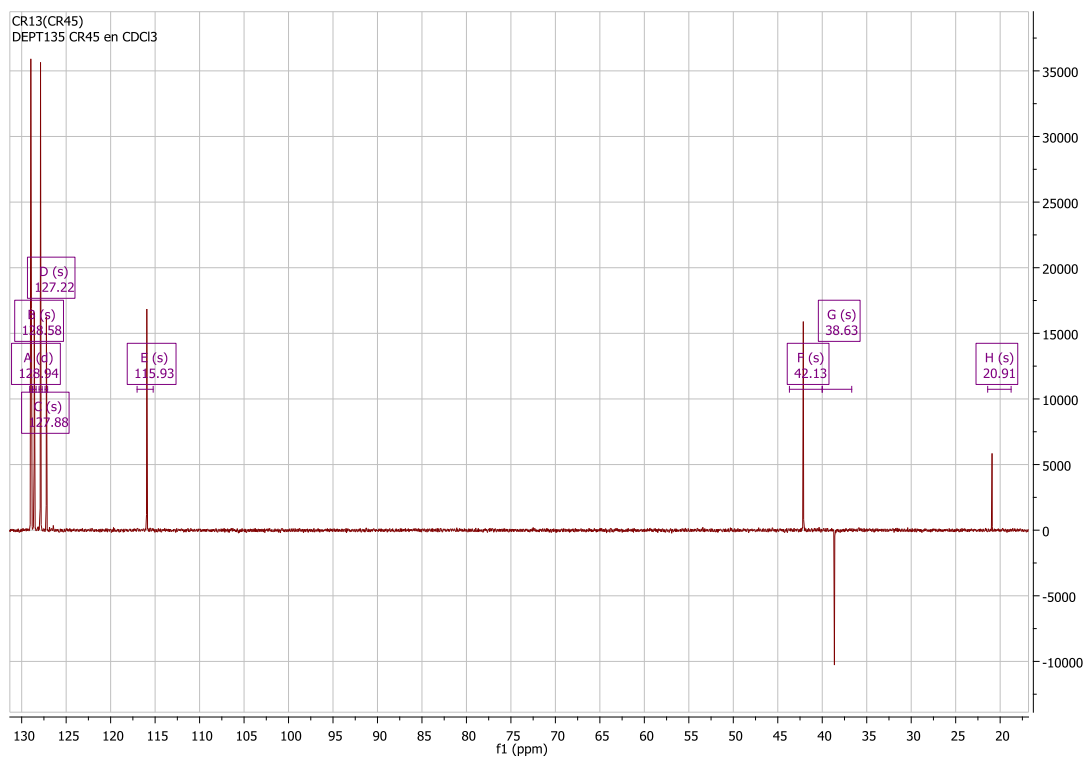
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la 6-metil-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5d**.



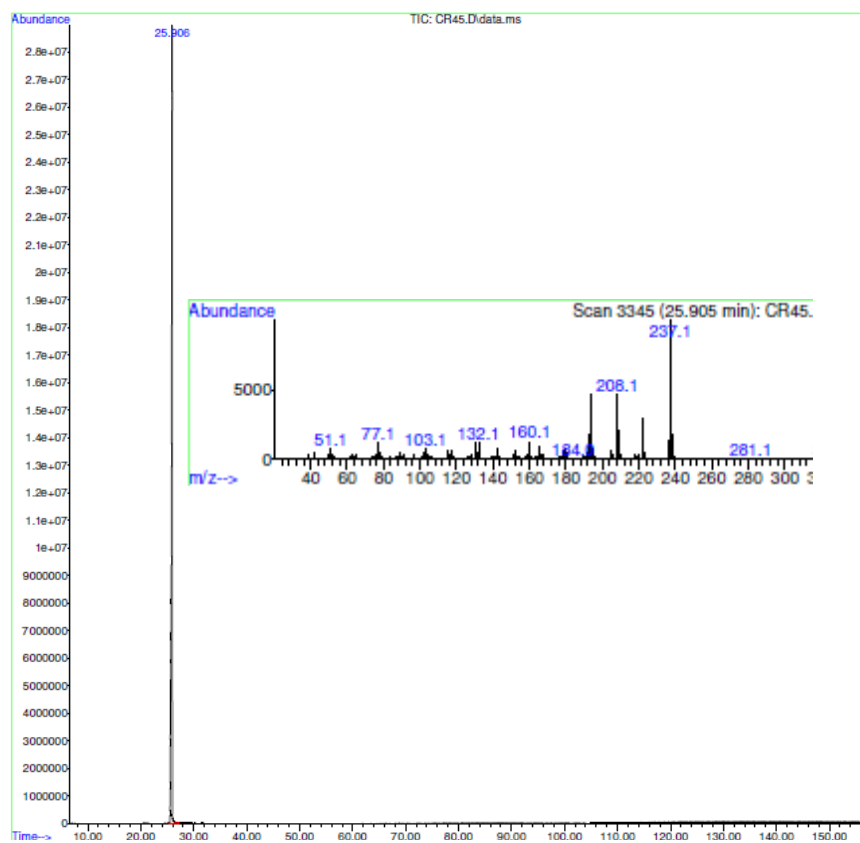
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la 6-metil-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5d**.



Espectro de DEPT-135 de la 6-metil-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5d**.



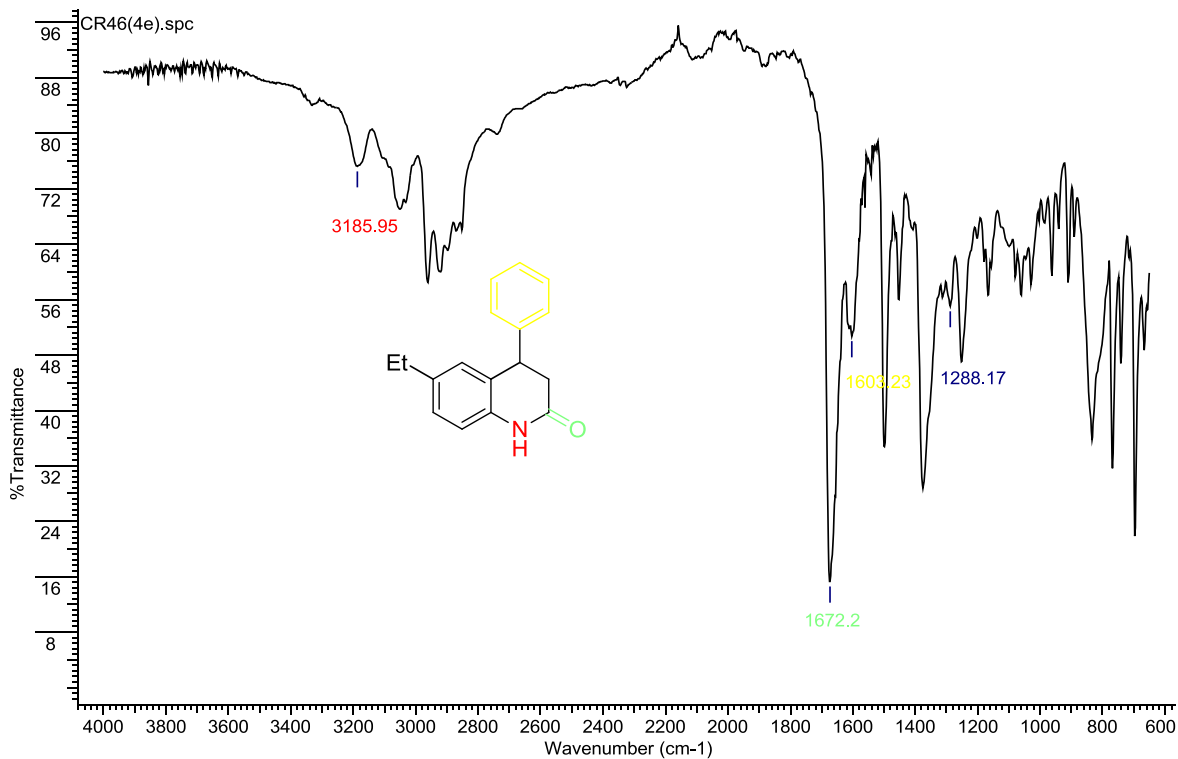
Cromatograma y Fragmentograma de la 6-metil-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5d**.



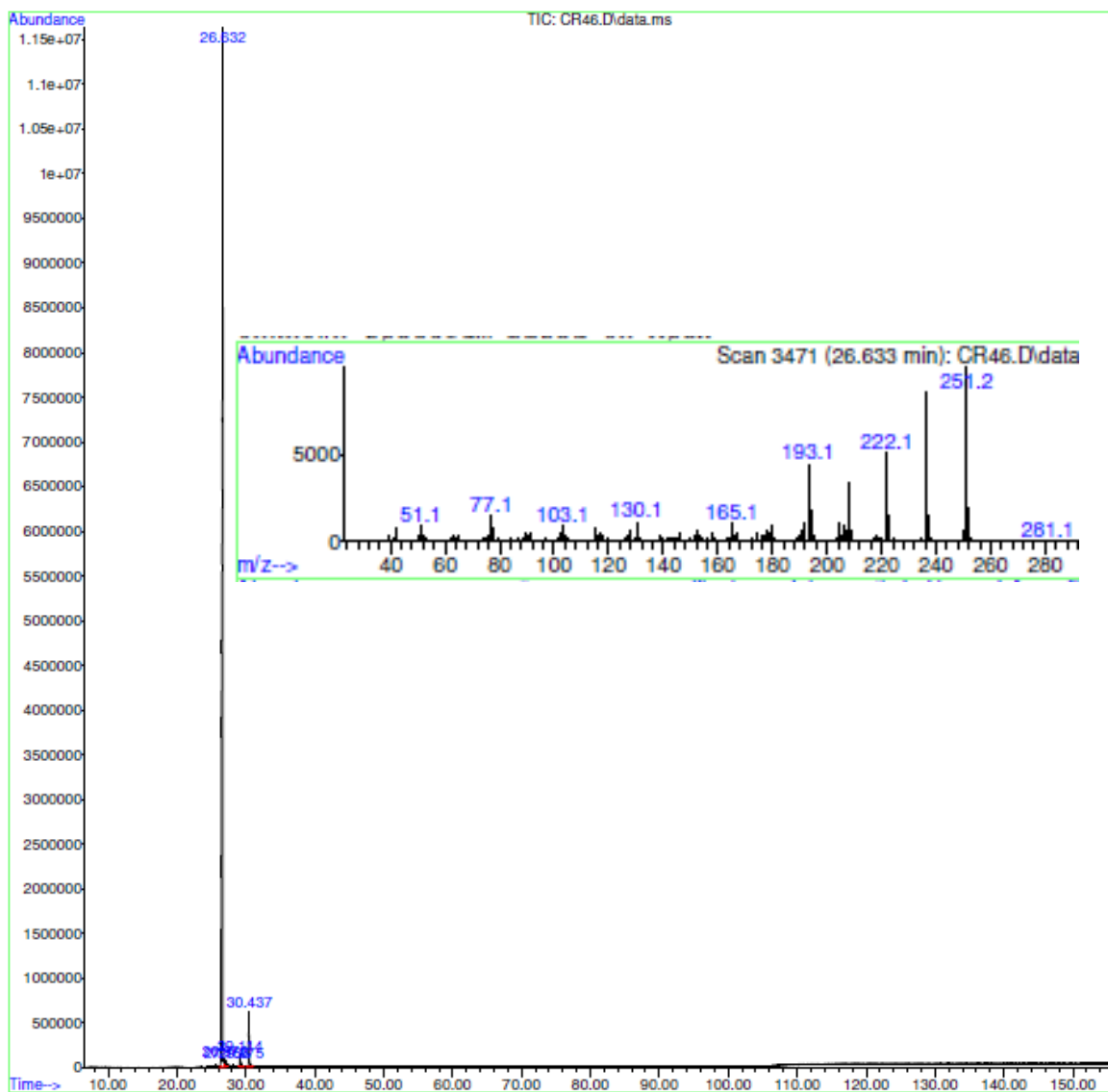
### Anexo M. Espectros relacionados con el compuesto **5e**

White crystals (0.42 g, 1.69 mmol, 85%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 2:1] = 0.53; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3185  $\nu$  (NH), 1672  $\nu$  (C=O), 1603  $\nu$  (Ph), 1288  $\nu$  (C-N); GC:  $R_t$  = 26.633 min, MS (EI),  $m/z$  (%): 251 ( $M^+$ , 100), 236 (85), 222 (50), 208 (33), 193 (44).

Espectro infrarrojo de 6-etil-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5e**



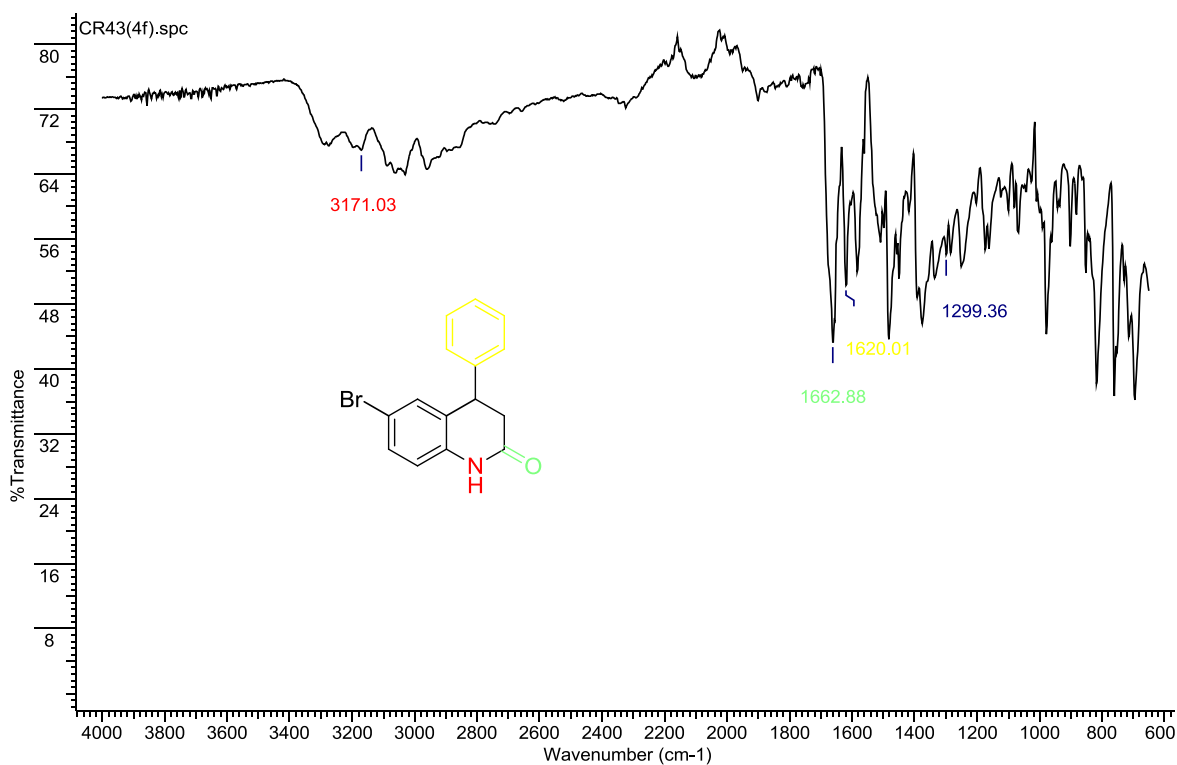
Cromatograma y Fragmentograma de la 6-etil-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5e**.



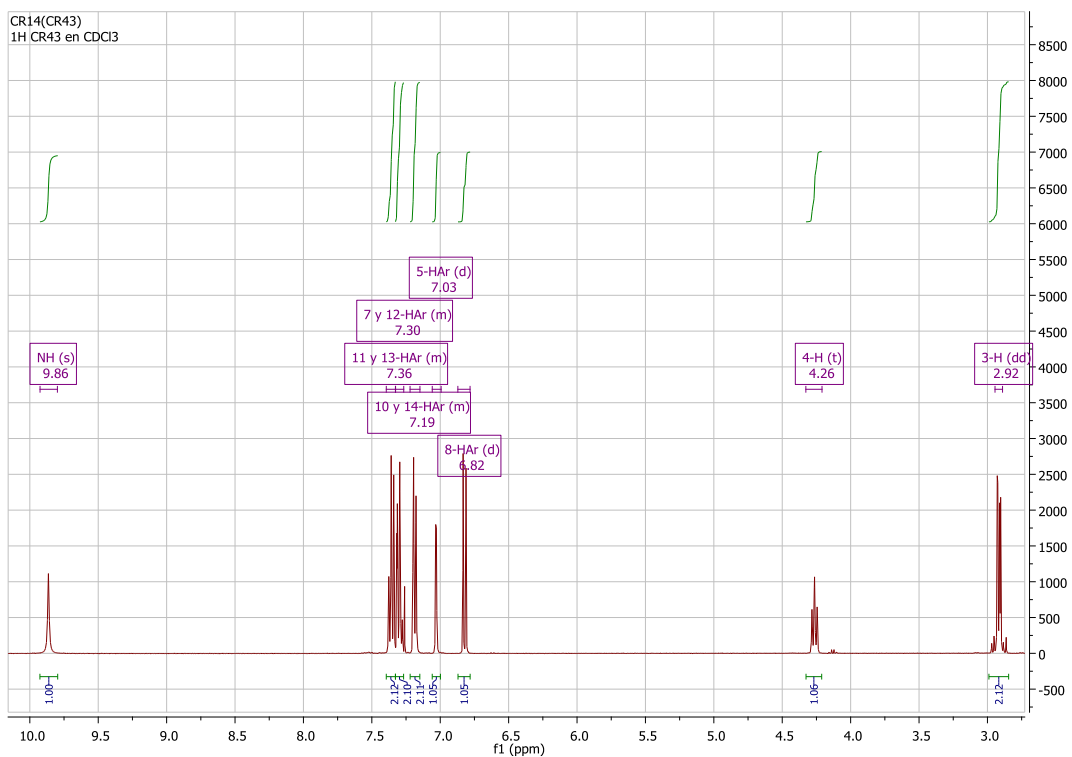
## Anexo N. Espectros relacionados con el compuesto **5f**

White crystals (0.45 g, 1.49 mmol, 75%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 4:1] = 0.43; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3171  $\nu$  (NH), 1662  $\nu$  (C=O), 1620  $\nu$  (Ph), 1299  $\nu$  (C-N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 9.86 (1H, s, NH), 7.39 – 7.33 (2H, m, 11 and 13- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.33 – 7.27 (2H, m, 7 and 12- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.22 – 7.15 (2H, m, 10 and 14- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.03 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, 5- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.82 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 4.26 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz, 4- $H$ ), 2.92 (2H, dd,  $J = 7.6, 2.3$  Hz, 3- $H$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 171.3, 140.7, 136.3, 131.2 (+), 131.0 (+), 129.2 (2C, +), 128.8, 127.8 (2C, +), 127.6 (+), 117.5 (+), 116.0, 41.9 (+), 38.1(-). GC:  $R_t = 29.295$  min, MS (EI),  $m/z$  (%): 303 (99), 301 ( $\text{M}^+$ , 100), 274 (39), 272 (37), 222 (39).

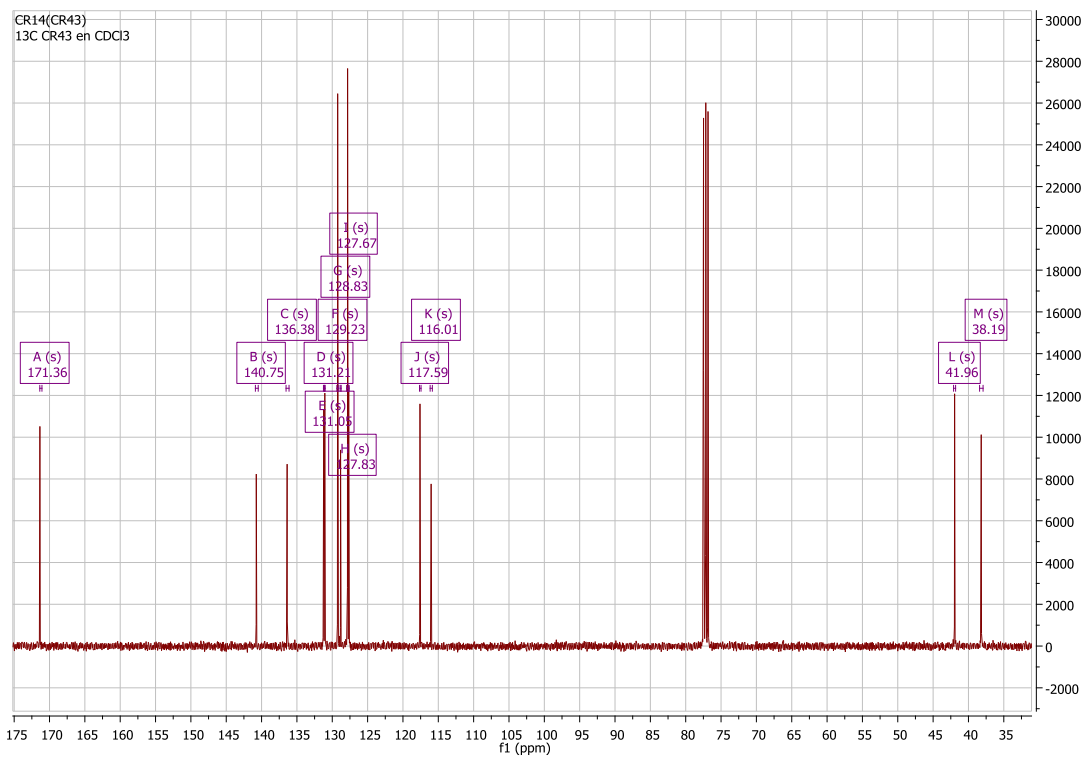
### Espectro infrarrojo de la 6-bromo-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5f**



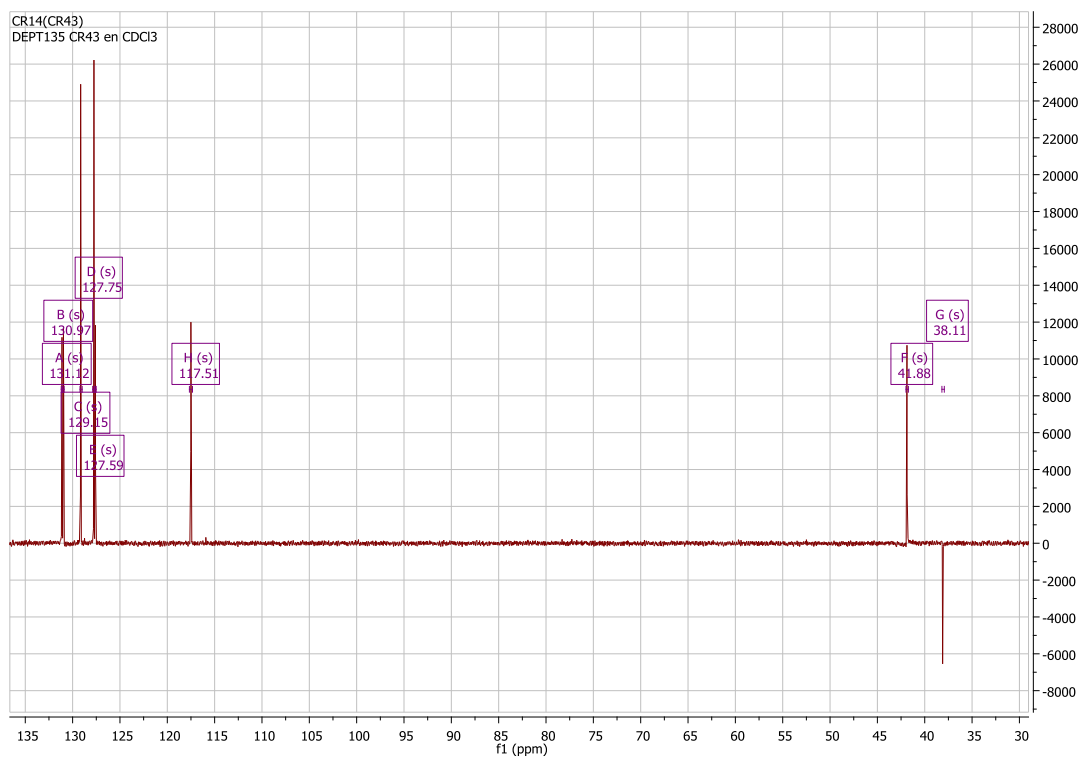
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la 6-bromo-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5f**.



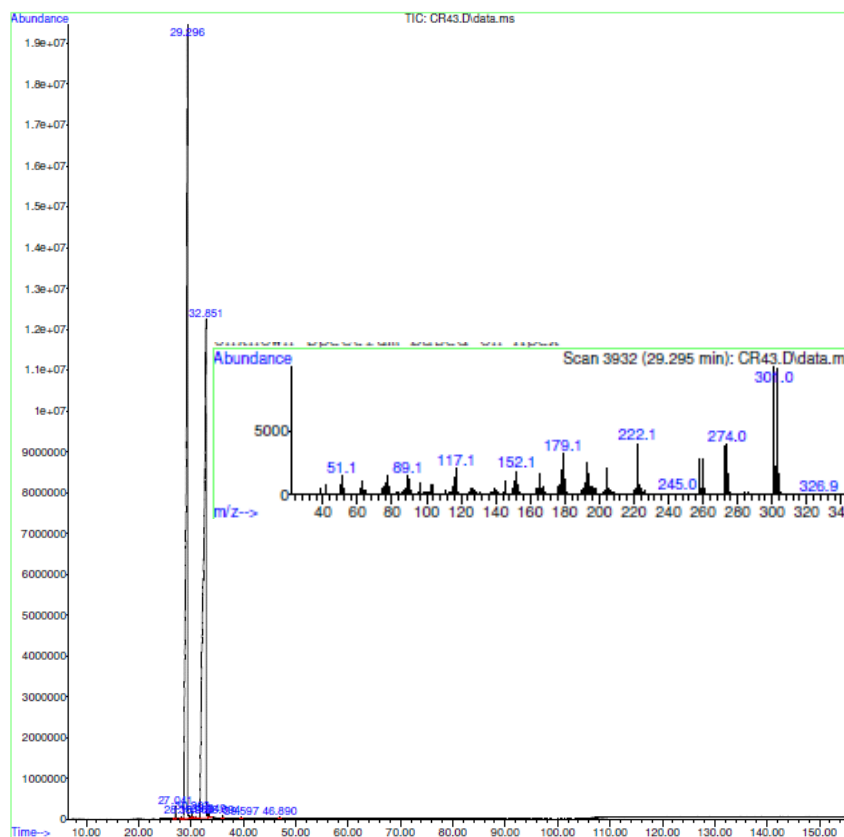
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la 6-bromo-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5f**.



Espectro de DEPT-135 de la 6-bromo-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5f**.



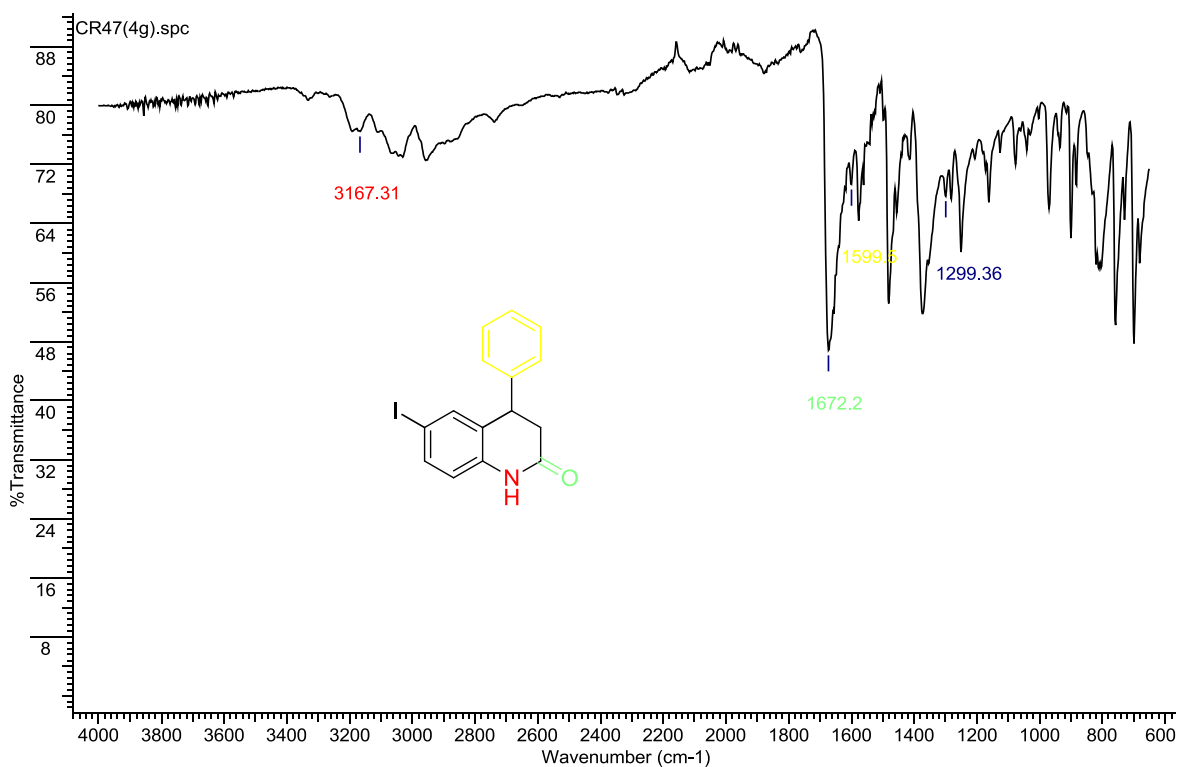
Cromatograma y Fragmentograma de la 6-bromo-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5f**.



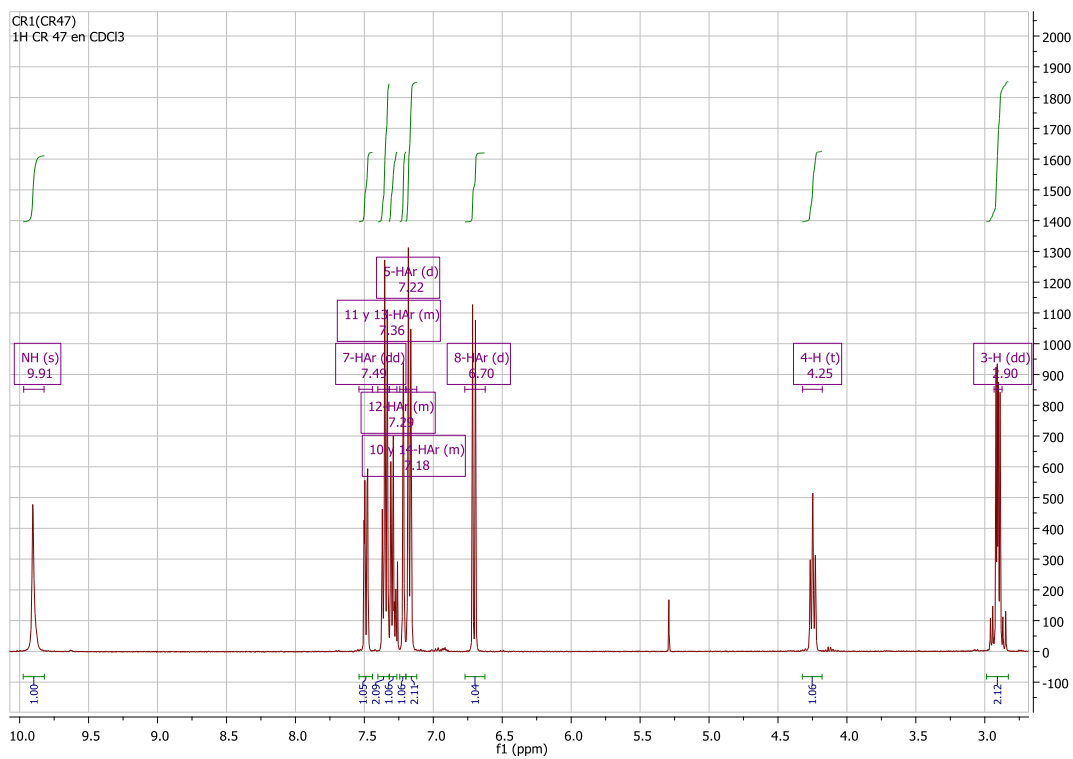
## Anexo O. Espectros relacionados con el compuesto **5g**

White crystals (0.60 g, 1.73 mmol, 87%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 3:1] = 0.16; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3167  $\nu$  (NH), 1672  $\nu$  (C=O), 1599  $\nu$  (Ph), 1299  $\nu$  (C-N);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 9.91 (1H, s, NH), 7.49 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.40 – 7.32 (2H, m, 11 and 13- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.32 – 7.26 (1H, m, 12- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.22 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz, 5- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.20 – 7.12 (2H, m, 10 and 14- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.70 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 4.25 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz, 4- $H$ ), 2.90 (2H, dd,  $J = 7.4, 4.2$  Hz, 3- $H$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 171.3, 140.7, 137.0, 136.9 (2C), 129.2 (2C), 129.0, 127.7 (2C), 127.6, 117.9, 86.3, 41.7, 38.2. GC:  $R_t = 31.617$  min, MS (EI),  $m/z$  (%): 350 (16), 349 ( $\text{M}^+$ , 100), 320 (21), 222 (14), 179 (14).

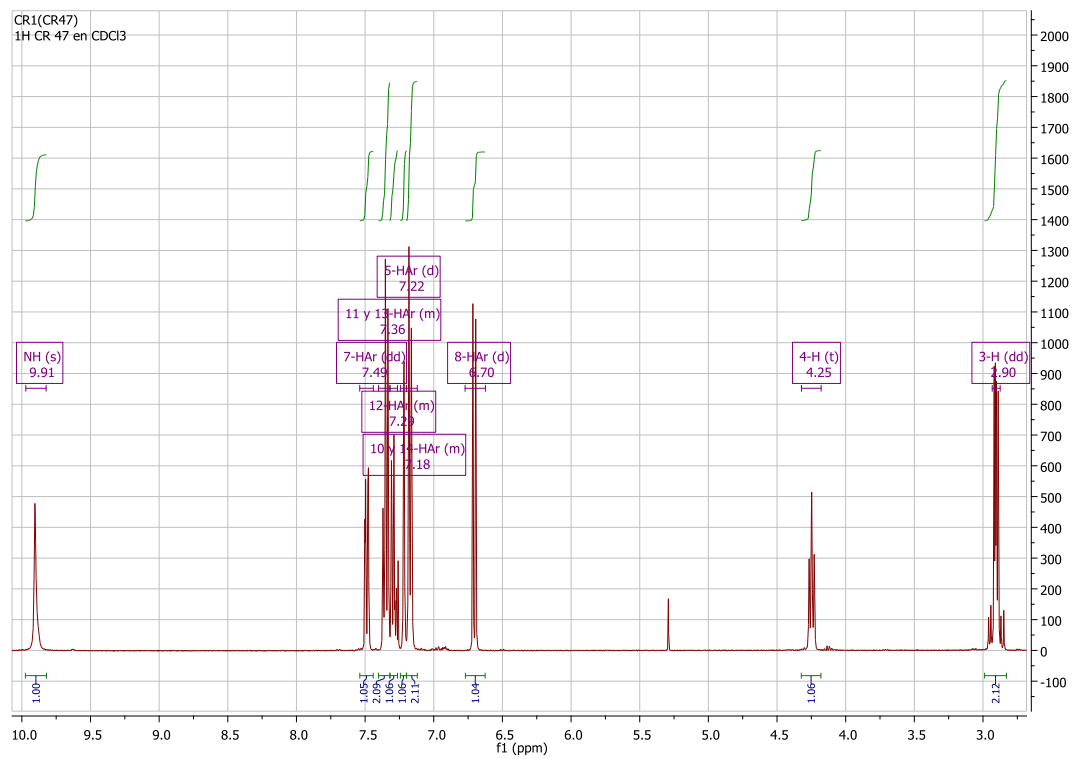
### Espectro infrarrojo de la 6-yodo-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5g**



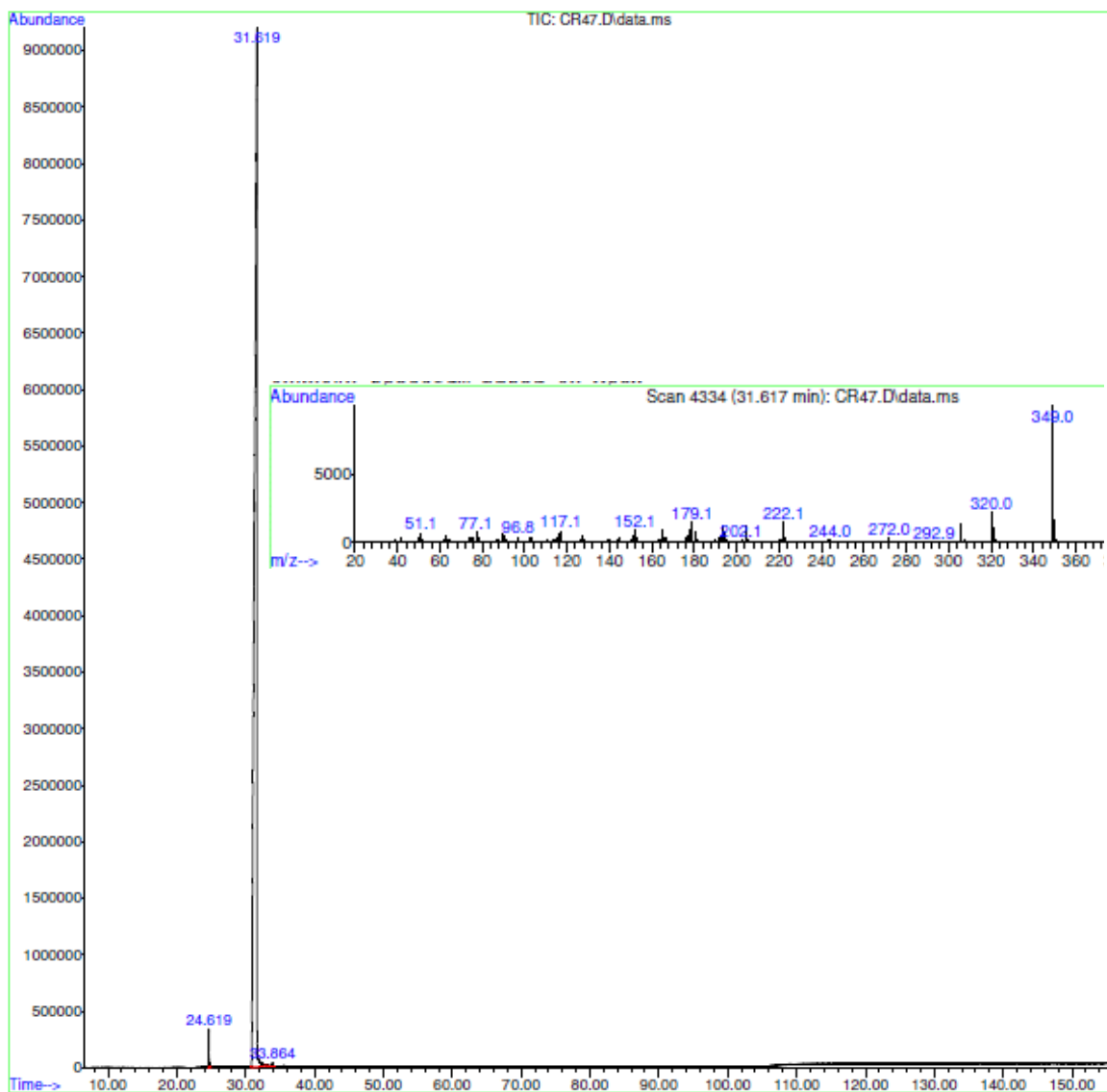
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la 6-yodo-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5g**.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la 6-yodo-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5g**.



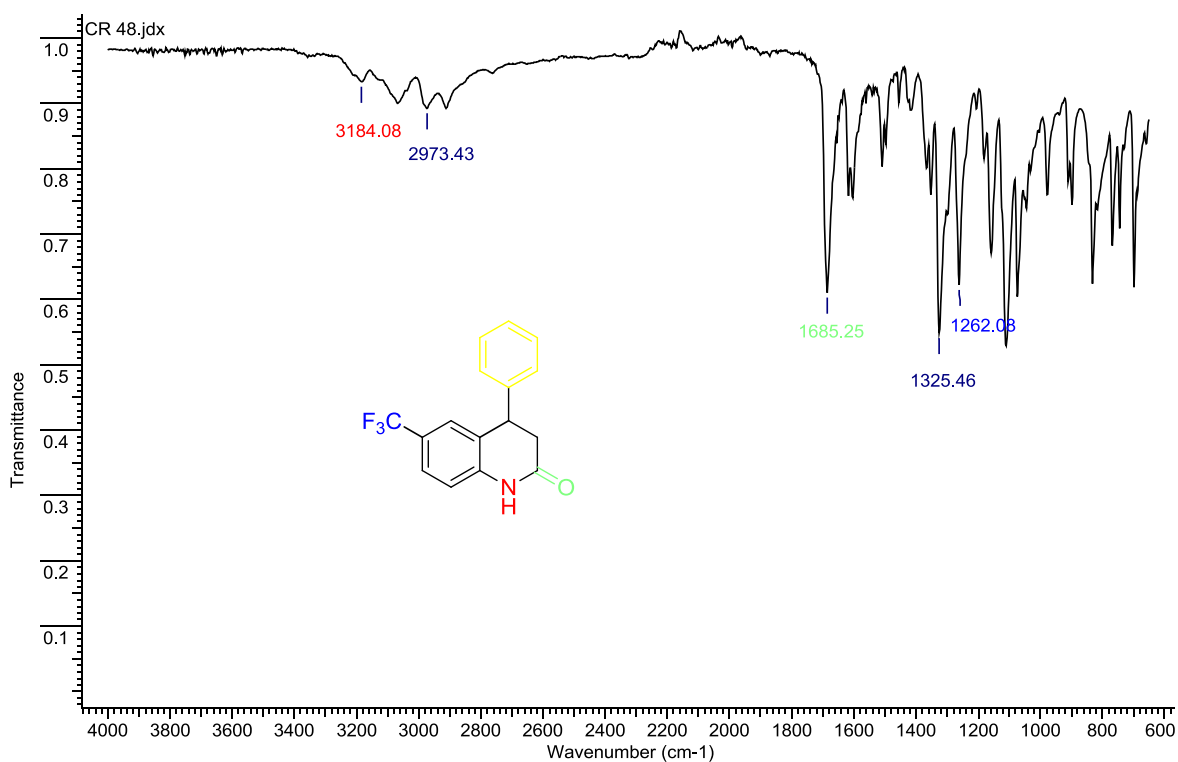
Cromatograma y Fragmentograma de la 6-yodo-4-aryl-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5g**.



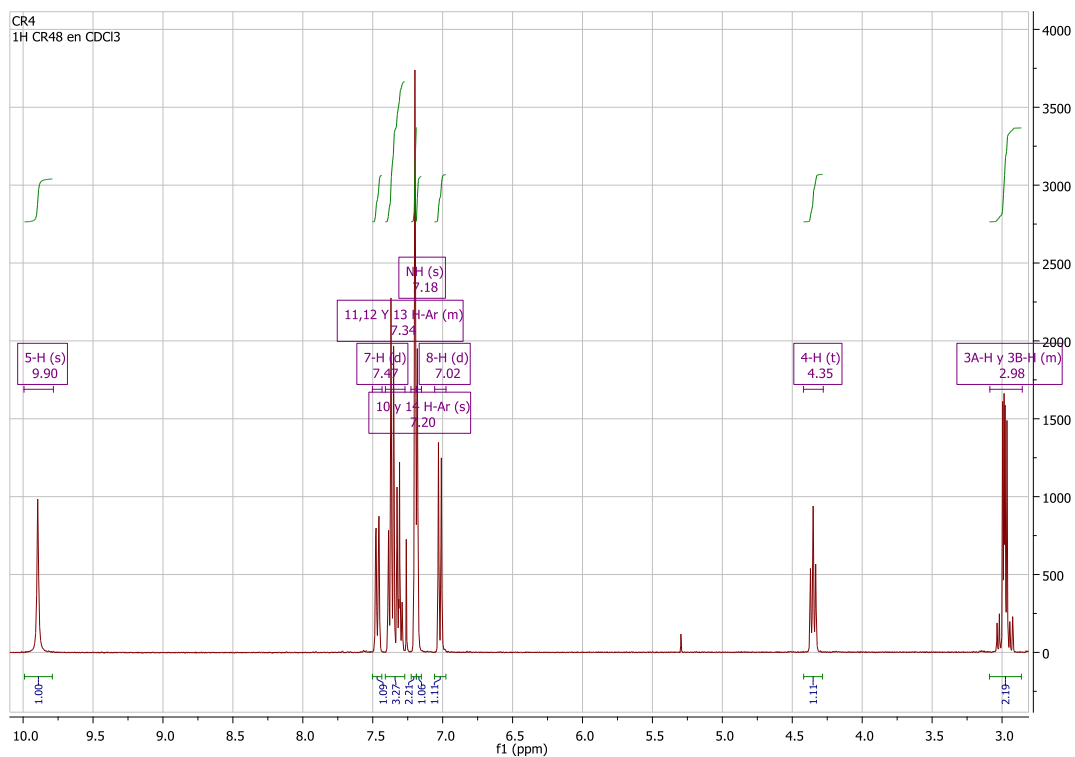
## Anexo P. Espectros relacionados con el compuesto **5h**

White crystals (0.33 g, 1.13 mmol, 58%),  $R_f$  [hexane-EtOAc 3:1] = 0.06; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3184  $\nu$  (NH), 2973  $\nu$  (CH), 1685  $\nu$  (C=O), 1325  $\nu$  (C-N), 1262  $\nu$  (C-F);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 9.90 (1H, s, 5- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.47 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.41 – 7.27 (3H, m, 11, 12 and 13- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.20 (2H, s, 10 and 14- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.18 (1H, s, NH), 7.02 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 4.35 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz, 4- $H$ ), 2.98 (dd,  $J = 7.4, 4.6$  Hz, 3a and 3b- $H$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 171.5, 140.5 (2C), 140.1, 129.3 (2C, +), 127.7 (2C, +), 127.4 (d,  $J = 70.9$  Hz, +), 125.6, 125.6 (q,  $J = 3.8$  Hz, +), 125.5-125.4 (m,  $J = 6.6, 2.7$  Hz), 122.7, 116.1 (+), 41.9 (+), 38.24 (+). GC:  $R_t = 24.265$  min, MS (EI),  $m/z$  (%): 291 ( $\text{M}^+$ , 100), 290 (23), 263 (36), 262 (73), 248 (53).

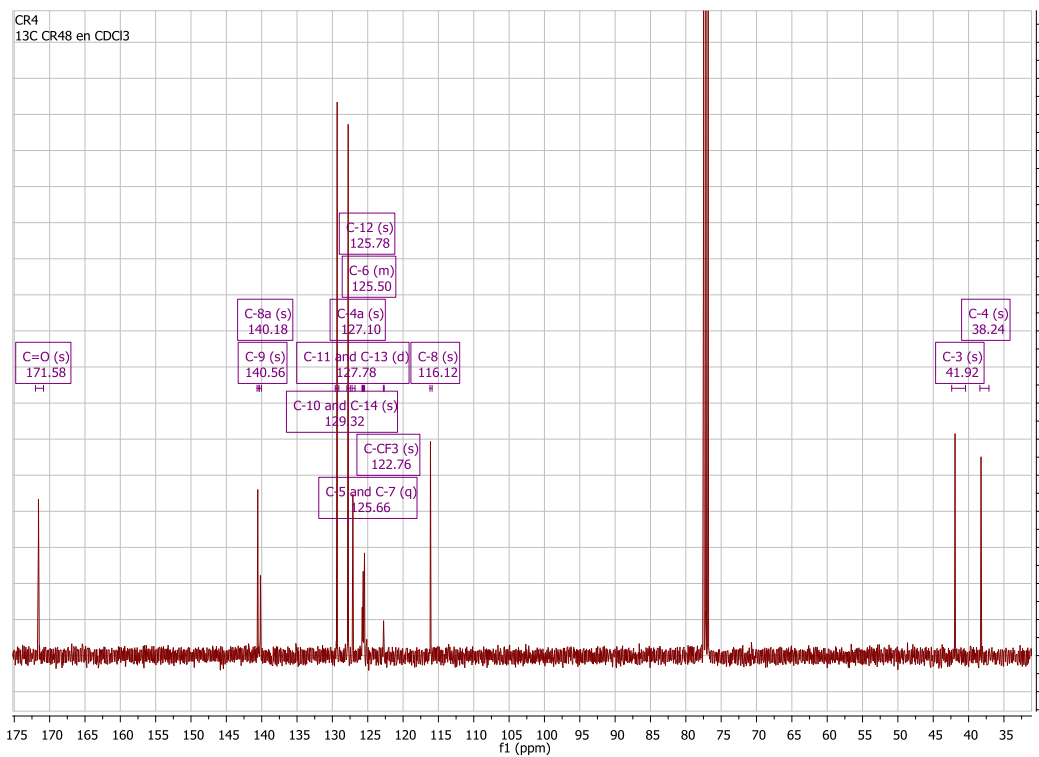
Espectro infrarrojo de la 4-aryl-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5h**.



Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la 4-aryl-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5h**.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la 4-aryl-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5h**.



Cromatograma y Fragmentograma de la 4-aryl-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2-ona **5h**.

