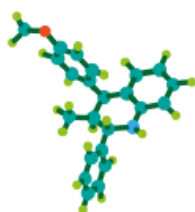


**SÍNTESIS DE N-CIANOMETIL TETRAHIDROQUINOLINAS, INTERMEDIOS
CLAVE EN LA OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS
TETRAHIDROQUINOLÍNICOS N-AMIDOXIMA, COMPUESTOS CON
POTENCIAL ANTIOXIDANTE**

TANIA SMITH TABARES RIOS



CODEIM
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUESTOS
ORGÁNICOS DE INTERÉS MEDICINAL



Universidad
Industrial de
Santander

**GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUESTOS ORGÁNICOS DE
INTERÉS MEDICINAL (CODEIM)
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA**

2024

Síntesis de *N*-cianometil tetrahydroquinolinas, intermedios clave en la obtención de nuevos derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima, compuestos con potencial antioxidante

Autora:

Tania Smith Tabares Rios

Trabajo de Grado para Optar al Título de Química

Director:

Arnold Rafael Romero Bohórquez

Químico, PhD

Codirector

Fausto Alejandro Marín Güiza

Químico, PhD

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias, Escuela de Química

Bucaramanga

2024

Dedicatoria

A mis papás, Gloria Rios y Jorge Tabares, quienes siempre me han apoyado en todo lo que he querido ser y hacer. Gracias por su amor incondicional, por su ejemplo y por hacer de mí la persona que soy; les debo todo. Espero seguirlos haciendo sentir orgullosos siempre.

A mis dos grandes amores, Adriana Gineth y Lizeth Mariana, mis hermanitas. No me rendí por ustedes, espero haber sido y siempre ser un buen ejemplo. Gracias por reconfortarme con cada abrazo, cada beso y cada risa. Las amo y las amaré hasta mi final.

A mis abuelitas, Aleyda Gómez por cuidarme desde el cielo y a quien recuerdo siempre y Maria Graciela Torra por cuidarme aquí en la tierra, con sus atenciones y preocupaciones.

A mi novio Daniel Álvarez, mi amor bonito, por darme ánimos y motivación cada vez que sentí que no podía más. Por acompañarme, enseñarme y ayudarme en todo lo que necesité. Te admiro y te amo.

Tania.

Agradecimientos

A Dios, por darme vida y licencia para llevar a cabo este importante proceso de formación personal y académico.

A mi alma mater, la Universidad Industrial de Santander (UIS), por abrirme las puertas y forjarme profesionalmente con educación de calidad. A la Facultad de Ciencias y en especial a la Escuela de Química en todo lo que la comprende, por todos los conocimientos adquiridos, cada experiencia de aprendizaje y oportunidad de mejora durante mi carrera universitaria.

Al grupo de investigación CODEIM por haberme dado la oportunidad de vincularme y por los recursos asignados para llevar a cabo esta investigación; en especial al Dr. Arnold Rafael Romero Bohórquez, director del presente proyecto, por su paciencia, acompañamiento y constante ánimo a no desfallecer.

Al Dr. Fausto Alejandro Marín Güiza, por su buena disposición para enseñarme, escucharme y codirigir la investigación.

A Mary Torres, profesional del laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la UIS, por su continua colaboración en la toma de espectros de RMN y Lucia Novoa, profesional del laboratorio instrumental de análisis químico de la UIS, por facilitar el uso de equipos.

A los profesores Juan Manuel Urbina y Julio Roberto Pinzón, por su colaboración como evaluadores del presente trabajo de grado.

A mis compañeros del grupo de investigación CODEIM, quienes hicieron de mi estadía en el laboratorio días llenos de risas y buenos momentos; agradezco siempre haber compartido con ustedes, de todos aprendí enormemente. En especial a Daniel Álvarez, Yuneidy Quintero y Juan Rubiano, por brindarme su compañía y amistad en los largos días de síntesis, los quiero.

Y finalmente a mí, por no rendirme, por aprender a ser paciente y por desafiarme en un área que se me dificultaba; gracias por recordarme que puedo con todo.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
Introducción	27
1. Estado del Arte	29
1.1 Las Tetrahydroquinolinas	29
1.1.1 Sistemas Quinolínicos.....	29
1.1.2 Compuestos tetrahydroquinolínicos y su impacto biológico.....	31
1.1.3 Aspectos sintéticos de derivados tetrahydroquinolínicos	36
1.2 Reacción de Povarov Catiónica de Tres Componentes	39
1.3 Las Amidoximas	42
1.3.1 Amidoximas y su importancia biológica	42
1.3.2 Amidoximas como agentes antioxidantes.....	47
1.3.3 Métodos sintéticos para la obtención de amidoximas.....	48
2 Planteamiento del Problema	53
3 Justificación	55
4 Objetivos	56
4.1 Objetivo General.....	56
4.2 Objetivos Específicos.....	56
5 Parte Experimental	57
5.1 Materiales y reactivos	57
5.2 Equipos.....	57

6 Metodología General	59
6.1 Síntesis de las <i>N</i> -cianometil-anilinas precursoras (1a-e), a través de una reacción clásica de sustitución nucleofílica.	60
6.1.1 <i>N</i> -cianometil-4-metilanilina (1a)	62
6.1.2 <i>N</i> -cianometil-4-cloroanilina (1b)	62
6.1.3 <i>N</i> -cianometil-4-metoxianilina (1c).....	63
6.1.4 <i>N</i> -cianometilanilina (1d)	63
6.1.5 <i>N</i> -cianometil-4-bromoanilina (1e)	64
6.2 Obtención de las nuevas <i>N</i> -cianometil tetrahydroquinolinas, vía reacción Povarov catiónica de tres componentes (2a-j), empleando BiCl ₃ como catalizador.	64
6.2.1 <i>N</i> -cianometil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2a)	66
6.2.2 <i>N</i> -cianometil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4 tetrahydroquinolina (2b).....	66
6.2.3 <i>N</i> -cianometil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2c).....	67
6.2.4 <i>N</i> -cianometil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2d)	68
6.2.5 <i>N</i> -cianometil-6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2e)	69
6.2.6 <i>N</i> -(1-(cianometil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)formamida (2f)	69
6.2.7 <i>N</i> -(1-(cianometil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)formamida (2g).....	70
6.2.8 <i>N</i> -(1-(cianometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)formamida (2h)	71
6.2.9 <i>N</i> -(6-bromo-1-(cianometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)formamida (2i)	71
6.2.10 <i>N</i> -(6-cloro-1-(cianometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)formamida (2j)	72
6.3 Obtención de los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos <i>N</i> -amidoxima (3a-j), a partir de las tetrahydroquinolinas precursoras 2a-j	72

6.3.1 <i>N</i> '-hidroxi-2-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)acetimidamida (3a).....	74
6.3.2 <i>N</i> '-hidroxi-2-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)acetimidamida (3b).....	74
6.3.3 <i>N</i> '-hidroxi-2-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)acetimidamida (3c).....	75
6.3.4 <i>N</i> '-hidroxi-2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)acetimidamida (3d).....	76
6.3.5 <i>N</i> '-hidroxi-2-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)acetimidamida (3e).....	77
6.3.6 <i>N</i> '-hidroxi-2-(4-formamido-6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)acetimidamida (3f) .	78
6.3.7 <i>N</i> '-hidroxi-2-(4-formamido-6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)acetimidamida (3g).....	78
6.3.8 <i>N</i> '-hidroxi-2-(4-formamido-6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)acetimidamida (3h)	79
6.3.9 <i>N</i> '-hidroxi-2-(6-bromo-4-formamido-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)acetimidamida (3i)	80
6.3.10 <i>N</i> '-hidroxi-2-(6-cloro-4-formamido-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)acetimidamida (3j)	80
7. Análisis y Discusión de Resultados	81
7.1 Síntesis de las <i>N</i> -cianometil anilinas mediante una reacción clásica de sustitución nucleofílica (1a-e).....	82
7.2 Obtención de las nuevas <i>N</i> -cianometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas C-6 sustituidas (2a-j).....	86
7.2.1 Identificación del catalizador ácido óptimo en la reacción Povarov catiónica de tres componentes de <i>N</i> -cianometil tetrahidroquinolinas.....	86

7.2.2 Síntesis de las nuevas <i>N</i> -cianometil tetrahydroquinolinas vía la reacción Povarov catiónica de tres componentes, empleando las <i>N</i> -cianometil preformadas y cloruro de bismuto (III) como catalizador.....	88
7.3 Obtención de los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos <i>N</i> -amidoxima (3a-i), a partir de las <i>N</i> -cianometil tetrahydroquinolinas precursoras 2a-i	113
8 Conclusiones	131
9 Perspectivas	133
Referencias Bibliográficas	134
Anexos	147

LISTA DE TABLAS

	<i>Pág.</i>
TABLA 1. Resultados obtenidos de la capacidad de absorción de uranio (VI) en adsorbentes POP-F y POP-AOF.	46
TABLA 2. Compilación propiedades fisicoquímicas de los compuestos 1a-e	84
TABLA 3. Señales características encontradas en los espectros IR de los compuestos 1a-e	85
TABLA 4. Efecto del catalizador en síntesis de la N-cianometil tetrahydroquinolina 2a	87
TABLA 5. Parámetros fisicoquímicos de las nuevas N-cianometil tetrahydroquinolinas 2a-e obtenidas.	89
TABLA 6. Señales características encontradas en los espectros IR de los compuestos 2a-j .	92
TABLA 7. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos de THQ obtenidos (2a-j).	94
TABLA 8. Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los protones en los espectros de ¹ H-RMN de las N-cianometil tetrahydroquinolinas 2a-e .	100
TABLA 9. Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de ¹³ C-RMN de las N-cianometil tetrahydroquinolinas 2a-e	103
TABLA 10. Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los protones en los espectros de ¹ H-RMN de las N-cianometil tetrahydroquinolinas 2f-i ...	109
TABLA 11. Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de ¹³ C-RMN de las N-cianometil tetrahydroquinolinas 2f-i	111
TABLA 12. Parámetros fisicoquímicos de las nuevos derivados tetrahydroquinolínicos N-amidoxima (3a-e) obtenidas.	113
TABLA 13. Características espectrales de IR de los compuestos sintetizados 3a-e	116

TABLA 14. Señales características correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de de los derivados tetrahydroquinolínicos <i>N</i> -amidoxima 3a-h	117
TABLA 15. Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los protones tetrahydroquinolínicos en los espectros de ^1H -RMN de los nuevos derivados de THQ 3a-i	124
TABLA 16. Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de ^{13}C -RMN de las <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida 3a-e	129

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
FIGURA 1. <i>Estructura química de la quinolina</i>	29
FIGURA 2. <i>Moléculas quinolónicas con mayor actividad biológica del extracto de quina.</i>	31
FIGURA 3. <i>Estructura química de 1,2,3,4-tetrahidro y 5,6,7,8-tetrahidroquinolina</i>	32
FIGURA 4. <i>Alcaloides 2-alkil- y 2-arylalkil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinicos obtenidos de Galipea officinalis</i>	32
FIGURA 5. <i>Estructuras de alcaloides de benzastatina, moléculas con núcleos tetrahydroquinolónicos obtenidos de Streptomyces</i>	33
FIGURA 6. <i>5-alkil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas producidas por cultivo combinado de Streptomyces nigrescens y Tsukamurella pulmonis</i>	34
FIGURA 7. <i>Ejemplos de tetrahydroquinolinas reportadas que poseen propiedades bioactivas</i>	35
FIGURA 8. <i>Derivados de núcleo de tetrahydroquinolina con propiedades relevantes</i>	36
FIGURA 9. <i>Estructura general de Oximas y Amidoximas</i>	43
FIGURA 10. <i>Tautomerismo amino-imino en amidoximas</i>	44
FIGURA 11. <i>Diastereoisómeros geométricos Z/E en amidoximas</i>	44
FIGURA 12. <i>Estructura de Org10325, un agente cardiotónico derivado de amidoxima</i>	45
FIGURA 13. <i>Preparación de POP-AOF (Polímeros orgánicos porosos modificados con amidoxima) con propiedades adsorbentes</i>	45
FIGURA 14. <i>Ejemplos de moléculas con fragmento amidoxima reportadas por sus propiedades antioxidantes</i>	48
FIGURA 15. <i>Estructura general de las N-cianometilanilinas-4-sustituidas obtenidas</i>	62
FIGURA 16. <i>Estructura de las N-cianometil tetrahydroquinolinas sintetizadas (2a-j)</i>	65

- FIGURA 17. Estructura de los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima sintetizados 73
- FIGURA 18. Espectro infrarrojo (IR) de la *N*-cianometil-4-metilanilina (**1a**) 85
- FIGURA 19. Espectro infrarrojo (IR) de la *N*-cianometil-6-metil-4-(2'oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2a**) 92
- FIGURA 20. Espectro infrarrojo (IR) de la *N*-cianometil-4-formamida-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2f**) 93
- FIGURA 21. Espectro de masas (ESI-MS) para la *N*-cianometil-6-metil-4-(2'oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2a** 95
- FIGURA 22. Espectro de masas (ESI-MS) de la *N*-(1-(cianometil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)formamida **2f** 95
- FIGURA 23. Patrón isotópico: Espectro de masas (ESI-MS) ampliado de la *N*-cianometil-6-cloro-4-(2'oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2b** 97
- FIGURA 24. Distribuciones características de picos isotópicos de compuestos que contienen átomos de cloro y/o bromo 97
- FIGURA 25. Patrón isotópico: Espectro de masas (ESI-MS) ampliado de la *N*-cianometil-6-bromo-4-(2'oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2e** 98
- FIGURA 26. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-cianometil-6-metil-4-(2'oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2a** 99
- FIGURA 27. Señales solapadas correspondientes a los protones 2-*H* y 5'-*H* de THQ-**2a** 99
- FIGURA 28. Espectro ^1H , ^1H -COSY de la *N*-cianometil-6-metil-4-(2'oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2a** 101
- FIGURA 29. Acoplamiento de protones aromáticos en el espectro ^1H , ^1H -COSY del compuesto **2a** 102

- FIGURA 30. *Identificación de protones aromáticos en el espectro ^1H -RMN y sus respectivas constantes de acoplamiento del compuesto **2a*** 102
- FIGURA 31. *Valores típicos reportados en la literatura de constantes de acoplamiento en ^1H -RMN, para determinar la posición de los protones en la estructura molecular* 103
- FIGURA 32. *Espectro ^{13}C -RMN de la N-cianometil-6-metil-4-(2'oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2a*** 104
- FIGURA 33. *Expansión y comparación de algunas zonas del espectro DEPT-135 (I) y ^{13}C -RMN (II) del compuesto **2a*** 105
- FIGURA 34. *Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la N-cianometil-6-metil-4-(2'oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2a*** 106
- FIGURA 35. *Ampliación espectro de correlación heteronuclear HMBC de la N-cianometil-6-metil-4-(2'oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2a*** 107
- FIGURA 36. *Espectro de ^1H -RMN de N-(1-(cianometil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)formamida **2f*** 108
- FIGURA 37. *Identificación de protones aromáticos en el espectro ^1H -RMN y sus respectivas constantes de acoplamiento del compuesto **2f*** 108
- FIGURA 38. *Espectro ^1H , ^1H -COSY de la N-(1-(cianometil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)formamida **2f*** 110
- FIGURA 39. *Espectro ^{13}C -RMN de la N-(1-(cianometil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)formamida **2f*** 111
- FIGURA 40. *Expansión y comparación de algunas zonas del espectro DEPT-135 (I) y ^{13}C -RMN (II) del compuesto **2f*** 112
- FIGURA 41. *Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la N-(1-(cianometil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)formamida **2f*** 112

- FIGURA 42. *Espectro IR de la N'-hidroxi-2-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3a)* 115
- FIGURA 43. *Espectro IR de la N'-hidroxi-2-(4-formamido-6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3f)* 116
- FIGURA 44. *Espectro de masas (ESI-MS) de la N'-hidroxi-2-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida 3a* 118
- FIGURA 45. *Espectro de masas (ESI-MS) de N'-hidroxi-2-(4-formamido-6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida 3f* 119
- FIGURA 46. *Espectro de ¹H-RMN de la N'-hidroxi-2-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida 3a* 120
- FIGURA 47. *Comparación de espectros ¹H-RMN de THQ-CH₃ (a) y AMX-CH₃ (b)* 121
- FIGURA 48. *Espectro ¹H, ¹H-COSY de la N'-hidroxi-2-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida 3a* 122
- FIGURA 49. *Espectro de ¹H-RMN de la N'-hidroxi-2-(4-formamido-6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida 3f* 123
- FIGURA 50. *Espectro ¹H, ¹H-COSY de la N'-hidroxi-2-(4-formamido-6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida 3f* 124
- FIGURA 51. *Espectro ¹³C-RMN de la N'-hidroxi-2-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida 3a* 126
- FIGURA 52. *Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la N'-hidroxi-2-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida 3a* 127
- FIGURA 53. *Expansión y comparación de algunas zonas del espectro ¹³C-RMN (a) y DEPT-135 b) del compuesto 3a* 127
- FIGURA 54. *Espectro de ¹³C-RMN de la N'-hidroxi-2-(4-formamido-6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida 3f* 128

FIGURA 55. *Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la N'-hidroxi-2-(4-formamido-6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida 3f*

128

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
ESQUEMA 1. <i>Rutas sintéticas para obtención de quinolinas a partir de anilinas.</i>	30
ESQUEMA 2. <i>Ejemplos generales de algunas rutas sintéticas reportadas para la obtención del núcleo 1,2,3,4-tetrahydroquinolínico.</i>	37
ESQUEMA 3. <i>Algunos métodos de síntesis reportados para acceder al núcleo 1,2,3,4-tetrahydroquinolínico.</i>	38
ESQUEMA 4. <i>Definición general de la reacción de Povarov de tres componentes.</i>	40
ESQUEMA 5. <i>Ejemplo de aplicación de reacción de Povarov para la obtención de compuestos bioactivos.</i>	41
ESQUEMA 6. <i>Síntesis de derivados de 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas vía reacción Povarov catiónica de tres componentes, con potencial propiedad antifúngica.</i>	42
ESQUEMA 7. <i>Síntesis "One-pot" de nuevos derivados N-alil/propargil tetrahydroquinolina, mediante reacción de Povarov catiónica de tres componentes.</i>	42
ESQUEMA 8. <i>Síntesis de fulleroimidazolininas partiendo de amidoximas.</i>	46
ESQUEMA 9. <i>Principales rutas reportadas para síntesis de amidoximas.</i>	49
ESQUEMA 10. <i>Síntesis de amidoximas a base de nitrilos, empleando hidroxilamina.</i>	50
ESQUEMA 11. <i>Síntesis 'one-pot' catalizada por Paladio de amidoximas a partir de bromuros de arilo.</i>	51
ESQUEMA 12. <i>Ejemplos de reacciones de amidoximas con diferentes reactivos.</i>	52
ESQUEMA 13. <i>Metodología sintética general para la obtención de las nuevas N-cianometil tetrahydroquinolinas (2a-j) y sus derivados (3a-j).</i>	59

ESQUEMA 14. Ruta general para la síntesis de las N-cianometil anilinas precursoras (1a-e)	60
ESQUEMA 15. Ruta general para la síntesis de los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos N-amidoxima (3a-i)	65
ESQUEMA 16. Esquema general de la síntesis realizada en el presente trabajo de investigación.....	82
ESQUEMA 17. Síntesis de las N-cianometil anilinas 1a-e precursoras siguiendo la primera ruta propuesta.....	83
ESQUEMA 18. Síntesis de las N-cianometil anilinas 1a-e precursoras siguiendo la segunda ruta propuesta.....	83
ESQUEMA 19. Ruta sintética para la obtención de la N-cianometil tetrahydroquinolina 2a vía reacción Povarov catiónica.....	86
ESQUEMA 20. Obtención de las N-cianometil tetrahydroquinolinas 2a-j , vía reacción de Povarov catiónica “one-pot” de tres componentes.	88
ESQUEMA 21. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del intermediario catiónico (no aislado).....	90
ESQUEMA 22. Posible mecanismo de reacción para el acceso a los núcleos de THQ (2a-j) vía reacción de Povarov catiónica de tres componentes.	91
ESQUEMA 23. Obtención de los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos N'-amidoxima (3a- j), mediante una reacción de adición nucleofílica.	113

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO I. <i>Espectro IR de la N-cianometil-4-cloroanilina. (1b)</i>	148
ANEXO II. <i>Espectro IR de la N-cianometil-4-metoxianilina. (1c)</i>	148
ANEXO III. <i>Espectro IR de la N-cianometil-4-bromoanilina. (1e)</i>	149
ANEXO IV. <i>Espectro HMBC de la N-cianometil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2a)</i>	149
ANEXO V. <i>Espectro IR de la N-cianometil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2b)</i>	150
ANEXO VI. <i>Espectro ¹H-RMN de la N-cianometil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2b)</i>	150
ANEXO VII. <i>Espectro ¹³C-RMN de la N-cianometil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2b)</i>	151
ANEXO VIII. <i>Espectro ESI-MS de la N-cianometil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2b)</i>	151
ANEXO IX. <i>Espectro IR de la N-cianometil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2c)</i>	152
ANEXO X. <i>Espectro ¹H-RMN de la N-cianometil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2c)</i>	152
ANEXO XI. <i>Espectro ¹³C-RMN de la N-cianometil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2c).</i>	153
ANEXO XII. <i>Espectro ESI.MS de la N-cianometil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2c)</i>	153
ANEXO XIII. <i>Espectro IR de la N-cianometil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2d)</i>	154

ANEXO XIV. Espectro ^1H -RMN de la <i>N</i> -cianometil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2d).....	154
ANEXO XV. Espectro ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -cianometil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2d).....	155
ANEXO XVI. Espectro ESI-MS de la <i>N</i> -cianometil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2d).....	155
ANEXO XVII. Espectro IR de la <i>N</i> -cianometil-6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2e).....	156
ANEXO XVIII. Espectro ^1H -RMN de la <i>N</i> -cianometil-6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2e).....	156
ANEXO XIX. Espectro ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -cianometil-6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2e).....	157
ANEXO XX. Espectro ESI-MS de la <i>N</i> -cianometil-6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2e).....	157
ANEXO XXI. Espectro IR de la <i>N</i> -cianometil-4-formamido-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2g).....	158
ANEXO XXII. Espectro ^1H -RMN de la <i>N</i> -cianometil-4-formamido-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2g).....	158
ANEXO XXIII. Espectro ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -cianometil-4-formamido-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2g).....	159
ANEXO XXIV. Espectro ESI-MS DE la <i>N</i> -cianometil-4-formamido-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2g).....	159
ANEXO XXV. Espectro IR de la <i>N</i> -cianometil-4-formamido -1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2h)	160

ANEXO XXVI. Espectro ^1H -RMN de la <i>N</i> -cianometil-4-formamido -1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2h).....	160
ANEXO XXVII. Espectro ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -cianometil-4-formamido-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2h).....	161
ANEXO XXVIII. Espectro IR de la <i>N</i> -cianometil-6-bromo-4-formamido-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2i).....	162
ANEXO XXIX. Espectro ^1H -RMN de la <i>N</i> -cianometil-6-bromo-4-formamido-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2i).....	162
ANEXO XXX. Espectro ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -cianometil-6-bromo-4-formamido-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2i).....	163
ANEXO XXXI. Espectro IR de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3b).....	163
ANEXO XXXII. Espectro ^1H -RMN de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3b).....	164
ANEXO XXXIII. Espectro IR de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3c).....	165
ANEXO XXXIV. Espectro ^1H -RMN de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3c).....	165
ANEXO XXXV. Espectro ^{13}C -RMN de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3c).....	166
ANEXO XXXVI. Espectro ESI-MS de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3c).....	166
ANEXO XXXVII. Espectro IR de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3d).....	167

ANEXO XXXVIII. Espectro ^1H -RMN de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3d).....	167
ANEXO XXXIX. Espectro ESI-MS de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3d).....	168
ANEXO XL. Espectro IR de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3e).....	168
ANEXO XLI. Espectro ^1H -RMN de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3e).....	169
ANEXO XLII. Espectro ^{13}C -RMN de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3e).....	169
ANEXO XLIII. espectro dept-135 de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3e).....	170
ANEXO XLIV. Espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -cosy de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3e).....	170
ANEXO XLV. Espectro HSQC de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3e).....	171
ANEXO XLVI. Espectro HMBC de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3e).....	171
ANEXO XLVII. Espectro ESI-MS de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3e).....	172
ANEXO XLVIII. Espectro HMBC de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(4-formamido-6-metilo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3f).....	172
ANEXO XLIX. Espectro IR de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(4-formamido-6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3g).....	173

ANEXO L. Espectro ^1H -RMN de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(4-formamido-6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3g)	173
ANEXO LI. Espectro ^{13}C -RMN de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(4-formamido-6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3g).....	174
ANEXO LII. Espectro ESI-MS de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(4-formamido-6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3g).....	174
ANEXO LIII. Espectro IR de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(4-formamido-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3h).....	175
ANEXO LIV. Espectro ^1H -RMN de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(4-formamido-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3h).....	175
ANEXO LV. Espectro ^{13}C -RMN de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(4-formamido-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3h).....	176
ANEXO LVI. ESI-MS de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(4-formamido-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3h).....	176
ANEXO LVII. Espectro IR de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-bromo-4-formamido-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3i)	177
ANEXO LVIII. Espectro ^1H -RMN de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-bromo-4-formamido-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3i).....	177
ANEXO LIX. Espectro ^{13}C -RMN de la <i>N'</i> -hidroxi-2-(6-bromo-4-formamido-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3i).....	178

LISTA DE ABREVIATURAS

AMX	Amidoxima
Ar	Arilo
°C	Grados Celsius
Cat.	Catalizador
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CH₃CN	Acetonitrilo
cm⁻¹	Centímetro recíproco (Unidad número de onda)
CODEIM	Grupo de investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal
COSY	¹ H- ¹ H Correlated Espectroscopy (Espectroscopia de correlación homonuclear)
d	Doblete
dd	Doble doblete
ddd	Doble de doble doblete
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (Mejora sin distorsiones por transferencia de polarización)
DMF	Dimetil formamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
ESI-MS	Espectrometría de masas tipo ionización por electrospray
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (Correlación heteronuclear de múltiple enlace)

HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (Coherencia cuántica heteronuclear sencilla)
Hz	Hertz (Hertzios)
h	Horas
IR	Espectroscopía Infrarroja
J	Constante de acoplamiento
m/z	Relación masa-carga
m	Multiplete
M	Masa molar
M+•	Ion molecular
N.A.	No aplica
N.R.	No reaccionó
NVF	<i>N</i> -Vinilformamida
NVP	<i>N</i> -Vinil-2-pirrolidona
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rto	Rendimiento de reacción
rf	Factor de retardo
s	Singulete
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
THQ	Tetrahydroquinolina

RESUMEN

TÍTULO: “SÍNTESIS DE *N*-CIANOMETIL TETRAHIDROQUINOLINA, INTERMEDIOS CLAVE EN LA OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS TETRAHIDROQUINOLÍNICOS *N*-AMIDOXIMA, COMPUESTOS CON POTENCIAL ANTIOXIDANTE.”

MODALIDAD: Trabajo de Investigación*

AUTOR: Tania Smith Tabares Rios, Arnold Rafael Romero Bohórquez, Fausto Alejandro Marín Guiza**

PALABRAS CLAVE: Tetrahydroquinolina, Reacción de Povarov catiónica, Amidoxima, *N*-vinilpirrolidona, *N*-vinilformamida, Ácido de Lewis, Antioxidante.

DESCRIPCIÓN:

Las tetrahydroquinolinas (THQs) son análogos reducidos de quinolinas, compuestos *N*-heterocíclicos en los que se fusionan dos anillos, uno bencénico y otro de piperidina; su foco de interés se basa en el diseño de diversos derivados que exhiban potencial bioactivo, así como la búsqueda de rutas sintéticas eficaces para su obtención. Dentro de los métodos reportados, la reacción de Povarov catiónica es una de las más empleadas para su síntesis dado que permite un acceso fácil y eficiente al anillo de THQ, a través de una reacción de tres componentes. Por su parte, las amidoximas (AMX) son oximas en las que uno de los sustituyentes es un grupo amino; estas moléculas resaltan por ser dualmente funcionales como precursores en la síntesis de compuestos heterocíclicos empleados en la química farmacéutica y han sido reportadas por sus características propiedades antioxidantes.

En el presente estudio fue sintetizada una serie de compuestos derivados de *N*-cianometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, con potencial actividad antioxidante. Los núcleos de THQ (**2a-i**) fueron obtenidos a través de una reacción de Povarov catiónica a partir de *N*-vinil-pirrolidona/formamida, formaldehído y *N*-cianometil anilinas-*p*-sustituidas (**1a-e**) previamente sintetizadas mediante una reacción clásica de sustitución nucleofílica. Durante el desarrollo de la investigación se realizó la variación del alqueno para futuras determinaciones de su efecto en la bioactividad de los compuestos. El trabajo sintético incluye un estudio de diversos catalizadores que abarcan ácidos de Lewis y Brønsted, para la identificación de las condiciones óptimas para el desarrollo de la reacción. Los compuestos intermediarios (**2a-i**) fueron finalmente transformados a sus derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima (**3a-i**), mediante un ataque nucleofílico de hidroxilamina sobre el grupo nitrilo. Se espera que la transformación realizada en la estructura molecular de los andamios tetrahydroquinolínicos, potencie su capacidad antioxidante dada la presencia del fragmento amidoxima. Finalmente, se obtuvieron dieciocho (18) nuevos derivados del núcleo de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina mediante rutas sintéticas eficientes, con altos rendimientos de reacción (42-98%) y promisorio potencial antioxidante.

*Trabajo de Grado

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez. Químico, PhD, UIS. Codirector: Fausto Alejandro Marín Guiza. Químico, M. Sc, PhD.

ABSTRACT

TITLE: “SYNTHESIS OF *N*-CYANOMETHYL TETRAHYDROQUINOLINES, KEY INTERMEDIATES OF NEW *N*-AMIDOXIME TETRAHYDROQUINOLINE DERIVATIVES, COMPOUNDS WITH ANTIOXIDANT POTENTIAL.”

MODALITY: Research Work*

AUTHOR: Tania Smith Tabares Rios, Arnold Rafael Romero Bohórquez, Fausto Alejandro Marín Guiza**

KEY WORDS: Tetrahydroquinoline, Cationic Povarov reaction, Amidoxime, *N*-vinylpyrrolidone, *N*-vinylformamide, Lewis acid, Antioxidant.

DESCRIPTION:

Tetrahydroquinolines (THQs) are reduced analogues of quinolines, *N*-heterocyclic compounds in which two rings are fused, one benzene and the other piperidine; the interest of the scientific community on them is based on the design of new derivatives that exhibit novel bioactive potentials, as well as the search for efficient synthetic routes to obtain them. Among the reported methods, the cationic Povarov reaction is one of the most widely used for their synthesis since it allows easy and efficient access to the THQ ring, through a three-component reaction. On the other hand, amidoximes (AMX) are oximes in which one of the substituents is an amino group; these molecules stand out for being dually functional as precursors in the synthesis of heterocyclic compounds used in pharmaceutical chemistry and have been reported for their characteristic antioxidant properties.

In the present study, a series of *N*-cyanomethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-derived compounds with potential antioxidant activity were synthesized. THQs ring (**2a-i**) were obtained through a cationic Povarov reaction from *N*-vinyl-pyrrolidone/formamide, formaldehyde and *N*-cyanomethyl *p*-substituted anilines (**1a-e**) previously synthesized by a classical nucleophilic substitution reaction. During the development of the research, alkene variation was carried out to determine its effect on the bioactivity of the compounds. The synthetic work includes a study of various catalysts comprising Lewis and Brønsted acids, for the identification of optimal conditions for the development of the reaction. The intermediate compounds (**2a-i**) were finally transformed to their *N*-amidoxime tetrahydroquinoline derivatives (**3a-i**) by a nucleophilic hydroxylamine attack on the nitrile group. The transformation performed on the molecular structure of the tetrahydroquinolinic scaffolds is expected to enhance their antioxidant capacity by the presence of the amidoxime fragment. Finally, eighteen (18) new 1,2,3,4-tetrahydroquinoline core derivatives were obtained by efficient synthetic routes, with high reaction yields (42-98%) and promising antioxidant potential.

* Degree Work

**Faculty: Sciences. Chemistry School. Director: Arnold Rafael Romero Bohorquez. Chemist, PhD, Departamento de Ciencias Básicas, UIS. Co-director: Fausto Alejandro Marín Guiza. Chemist, M. Sc, PhD.

Introducción

Por décadas los químicos orgánicos han venido sumando esfuerzos para dar aproximaciones a nivel de laboratorio cada vez más eficientes, direccionados a la identificación, aislamiento, síntesis y caracterización de moléculas presentes en los productos naturales, para luego ser empleadas como agentes farmacológicos. El aislamiento de compuestos naturales ha permitido ampliar la quimioteca de moléculas con propiedades bioactivas de interés, tanto para la química medicinal, como para la industria. En este sentido, los alcaloides son moléculas que han fascinado a los químicos sintéticos, ya sea buscando su aislamiento de fuentes naturales, o su replicación con cambios estructurales que permitan la mejora en las propiedades observadas. Un ejemplo de ello es el núcleo de tetrahydroquinolina (THQ), el cual ha sido encontrado en gran variedad de productos naturales mostrando significativas propiedades biológicas como actividades antipalúdicas (Deshpande *et al.*, 2011), antifúngicas (Gutiérrez *et al.*, 2012), antitumorales (Fathy *et al.*, 2021), insecticidas (Yokoi *et al.*, 2019), antioxidantes (Rodríguez Núñez *et al.*, 2019), entre otras, lo que ha mantenido un constante interés en la búsqueda de métodos sintéticos eficaces para su obtención. Los derivados de THQ pueden ser encontrados también como derivados de la 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, los cuales están presentes en el cerebro humano (Niwa *et al.*, 1991) y la dinemicina, una molécula basada en un núcleo de THQ empleada como un antitumoral natural (Konishi *et al.*, 1990).

Los compuestos heterocíclicos abarcan alrededor del 60% de los medicamentos conocidos hoy en día (Vitaku *et al.*, 2014), por ello, la exploración de estos núcleos y sus derivados continúa siendo un campo activo de investigación. La síntesis de moléculas que exhiban propiedades antioxidantes es uno de los grandes focos investigativos en el área de la química orgánica y medicinal, ya que busca encontrar estructuras moleculares que respondan

como potentes inhibidores de radicales libres, relacionándoles así, con promisorios medicamentos para numerosas patologías como cáncer, aterosclerosis, procesos neurodegenerativos, entre otras.

La aplicación de la reacción de Povarov se ha venido popularizando a lo largo de los años, dada su economía atómica a la hora de sintetizar moléculas complejas y a las suaves condiciones de reacción. Sin embargo, su versión catiónica es una de las herramientas más poderosas y versátiles para la construcción de derivados del núcleo de tetrahydroquinolinas *N*-sustituidas. La reacción de Povarov catiónica de tres componentes es característica dado que para la obtención del anillo de THQ, principalmente interactúa una anilina sustituida, formaldehído y un nucleófilo con electrones disponibles, mediados por la acción de ácidos de Lewis o de Brønsted.

Conociendo la importancia de los compuestos *N*-heterocíclicos por sus relevantes actividades farmacológicas reportadas a la fecha, el grupo de investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM), desea continuar en la ampliación de su quimioteca de núcleos heterocíclicos con efecto antioxidante. Es por ello por lo que en el presente trabajo de investigación se consideró llevar a cabo la obtención de nuevas estructuras moleculares derivadas del núcleo 1,2,3,4-tetrahydroquinolínico mediante la reacción Povarov catiónica, así como su respectiva elucidación molecular mediante técnicas instrumentales y el estudio de sus propiedades fisicoquímicas; además, se espera que los núcleos obtenidos sirvan como precursores de compuestos con potencial actividad antioxidante.

1. Estado del Arte

1.1 Las Tetrahydroquinolinas

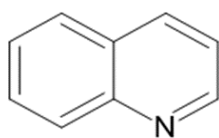
1.1.1 Sistemas Quinolínicos

En la actualidad el foco investigativo en el campo de la química orgánica se encuentra orientado hacia la familia de los alcaloides, dentro de los cuales podemos encontrar los denominados ‘Sistemas Quinolínicos’; estos sistemas han tomado gran relevancia debido a que se han identificado compuestos con propiedades antifúngicas (da Rosa Monte Machado *et al.*, 2020), analgésicas (Elsayed Khidre *et al.*, 2011), anticancerígenas (Ibrahim *et al.*, 2015), antioxidantes (Puskullu *et al.*, 2015), entre otras. Es por ello que el desarrollo de nuevas rutas sintéticas para la obtención de tales estructuras es uno de los principales objetivos de los químicos orgánicos hoy en día.

Se denominan sistemas quinolínicos aquellos compuestos heterocíclicos nitrogenados que contienen en su estructura un anillo de benceno fusionado con piridina en dos átomos de carbono adyacentes (**Figura 1**). Hoy en día los derivados de núcleos de quinolina se encuentran tanto en productos naturales, como en terminados industriales (como fragancias, colorantes y medicamentos) (R. Solomon y Lee, 2011).

FIGURA 1

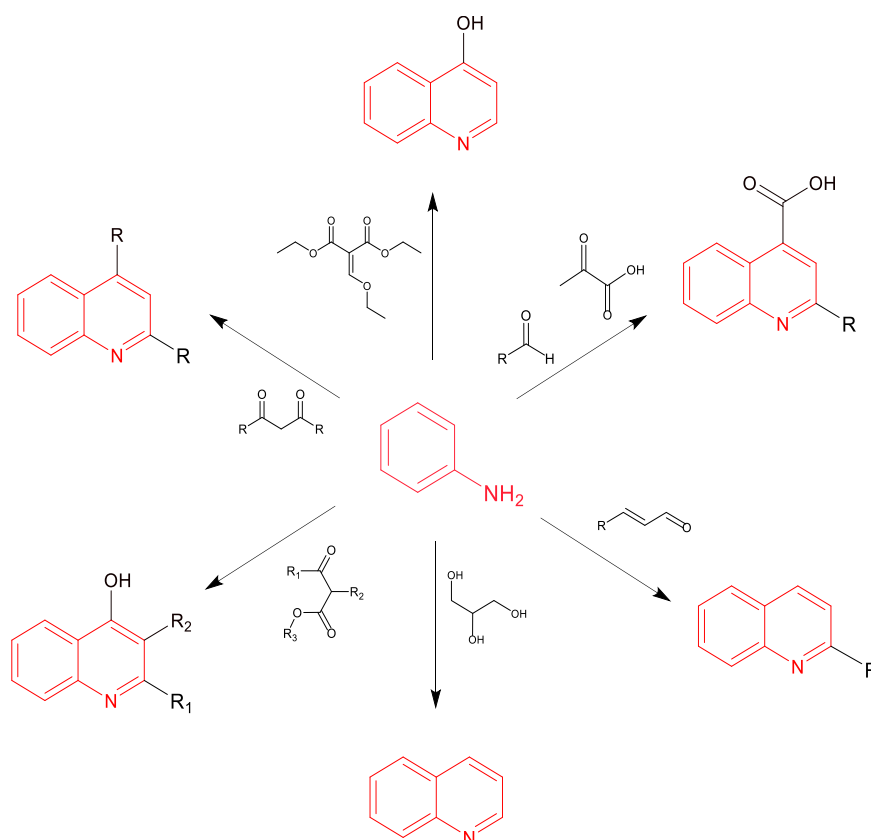
ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA QUINOLINA



La quinolina (C_9H_7N) fue obtenida por primera vez del alquitrán de hulla en 1834 por el químico alemán Friedlieb Ferdinand Runge (Prajapati *et al.*, 2014) y posteriormente por C. Gerhardt en 1842 mediante destilación de quinina y otros alcaloides, empleando hidróxido de potasio (Turner y Woodward, 1953). Desde ese momento y a partir de dichos hallazgos se ha abierto el estudio a la búsqueda de nuevas rutas sintéticas, mediante las cuales se pueda lograr la obtención de estos compuestos *N*-heterocíclicos (**Esquema 1**).

ESQUEMA 1

RUTAS SINTÉTICAS PARA OBTENCIÓN DE QUINOLINAS A PARTIR DE ANILINAS

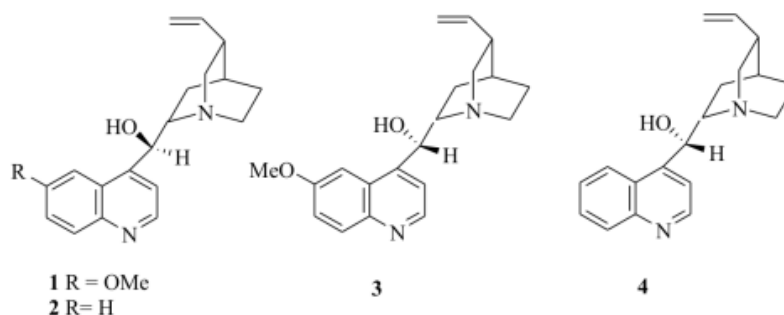


Estos núcleos heterocíclicos no están limitados a ser obtenidos exclusivamente mediante rutas sintéticas, sino también han logrado ser extraídos de recursos naturales en variedad de plantas como *Berberidaceae*, *Fumariaceae*, *Papavaraceae* y *Rutaceae*, dentro de las cuales se han logrado determinar cerca de doscientos de estos alcaloides biológicamente activos (Shang *et al.*, 2017). Un ejemplo de ello, son las moléculas con núcleo quinolinico

encontradas en el extracto de la quina, de la planta *Cinchona officinalis*, una especie de árbol encontrado en la selva amazónica y cuyo estudio permitió identificar más de 20 alcaloides, resultando la quinina (1), la cinconidina (2), la quinidina (3) y la cinconina (4) como las moléculas con mayor actividad biológica (Kouznetsov y Palma, 1997) (**Figura 2**).

FIGURA 2

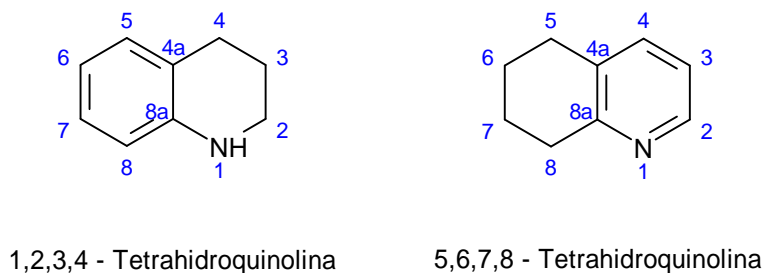
MOLÉCULAS QUINOLÍNICAS CON MAYOR ACTIVIDAD BIOLÓGICA DEL EXTRACTO DE QUINA



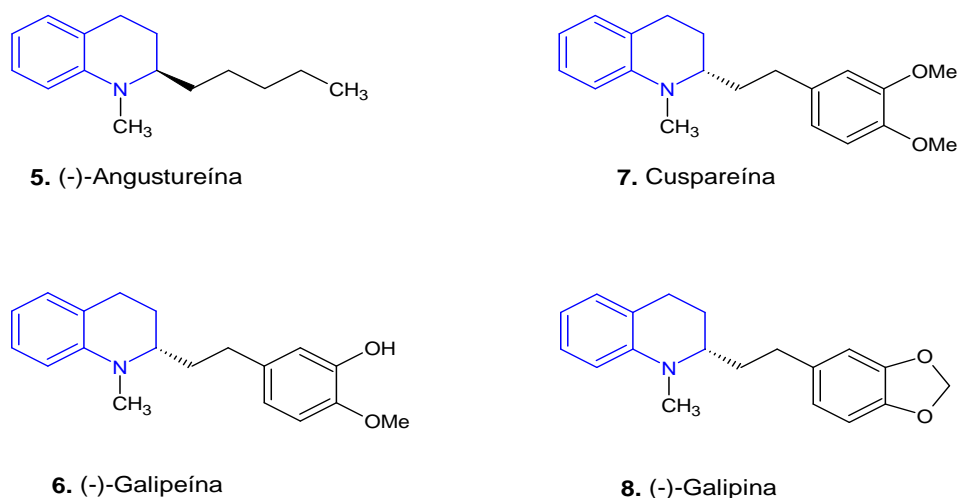
Nota: Ilustraciones tomadas de Kouznetsov y Palma, 1997.

1.1.2 Compuestos tetrahydroquinolínicos y su impacto biológico

Dentro de los derivados quinolínicos con mayor foco investigativo están las tetrahydroquinolinas. Las THQ son análogos reducidos de quinolinas (**Figura 3**), por lo cual, también se identifican como compuestos *N*-heterocíclicos en los que se fusionan dos anillos, uno bencénico (C₆H₆) y otro de piperidina (C₅H₁₁N). El núcleo de tetrahydroquinolina (THQ) se ha encontrado en una amplia gama de compuestos biológicamente activos, y es un componente importante en un gran número de productos naturales. Este tipo de compuestos pueden ser 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas o 5,6,7,8-tetrahydroquinolinas; sin embargo, son las primeras las mayoritariamente reportadas.

FIGURA 3*ESTRUCTURA QUÍMICA DE 1,2,3,4-TETRAHIDRO Y 5,6,7,8-TETRAHIDROQUINOLINA*

Los derivados tetrahydroquinolínicos son de interés en el campo científico debido a sus propiedades antioxidantes (Rodríguez Núñez *et al.*, 2019), anticancerígenas (Bernal *et al.*, 2020), antifúngicas (Gutiérrez *et al.*, 2012), inhibitorias del tromboxano A2 sintasa (Hartmann y Frotscher, 1999) y de la acetilcolinesterasa (Rodríguez *et al.*, 2016), entre otras actividades farmacológicas y de aplicabilidad en la industria.

FIGURA 4*ALCALOIDES 2-ALQUIL- Y 2-ARILALQUIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINICOS OBTENIDOS DE GALIPEA OFFICINALIS*

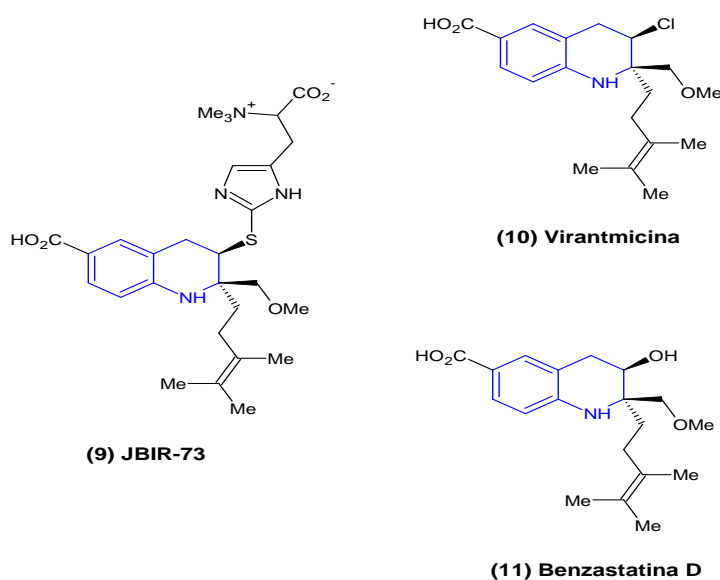
Nota: Adaptado de Jacquemond-Collet *et al.* (1999) y Houghton *et al.* (1999).

Jacquemond-Collet y colaboradores (1999) lograron obtener dos alcaloides de tetrahydroquinolina (**5-6**) de la *Galipea officinalis*, lo cual inició un gran interés sobre estos compuestos y sus derivados (**7-8**) (**Figura 4**) lo que ha llevado a que hayan sido ampliamente estudiados, encontrando agentes antipalúdicos (Jacquemond-Collet *et al.*, 2002) e inhibidores de *Mycobacterium tuberculosis* (Houghton *et al.*, 1999), entre otros.

Algunos compuestos de tipo tetrahydroquinolínicos también han sido extraídos de bacterias, uno de ellos es el JBIR-73 (**9**) un derivado de 2-alqueni-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, la virantmicina (**10**) y benzastatina D (**11**) aisladas de un grupo de bacterias denominado *Streptomyces sp.* RI18 (Motohashi *et al.*, 2011) (**Figura 5**). Algunos alcaloides del tipo 5-alquil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**12-14**) también fueron obtenidos de un cultivo de bacterias combinando *Streptomyces nigrescens* HEK616 y *Tsukamurella pulmonis* TP-B0596 (Sugiyama *et al.*, 2015) (**Figura 6**).

FIGURA 5

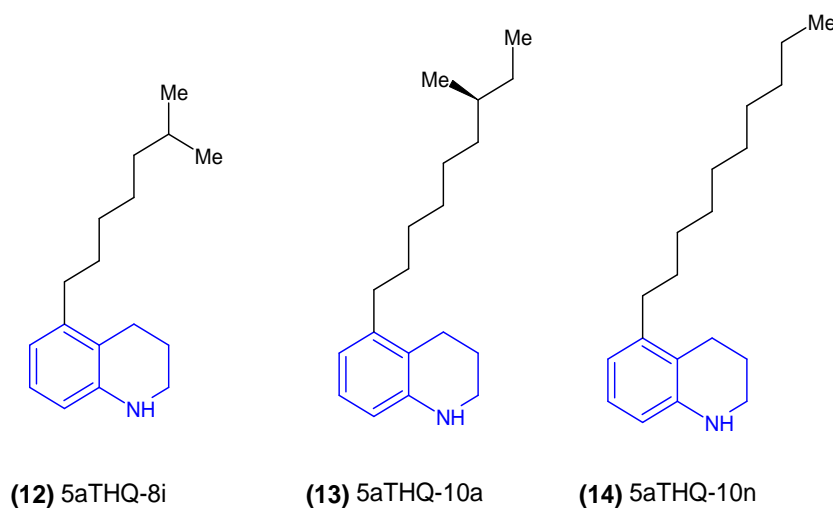
ESTRUCTURAS DE ALCALOIDES DE BENZASTATINA, MOLÉCULAS CON NÚCLEOS TETRAHIDROQUINOLÍNICOS OBTENIDOS DE STREPTOMYCES



Nota: Adaptado de Motohashi *et al.*, 2011

FIGURA 6

5-ALQUIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS PRODUCIDAS POR CULTIVO COMBINADO DE STREPTOMYCES NIGRESCENS Y TSUKAMURELLA PULMONIS



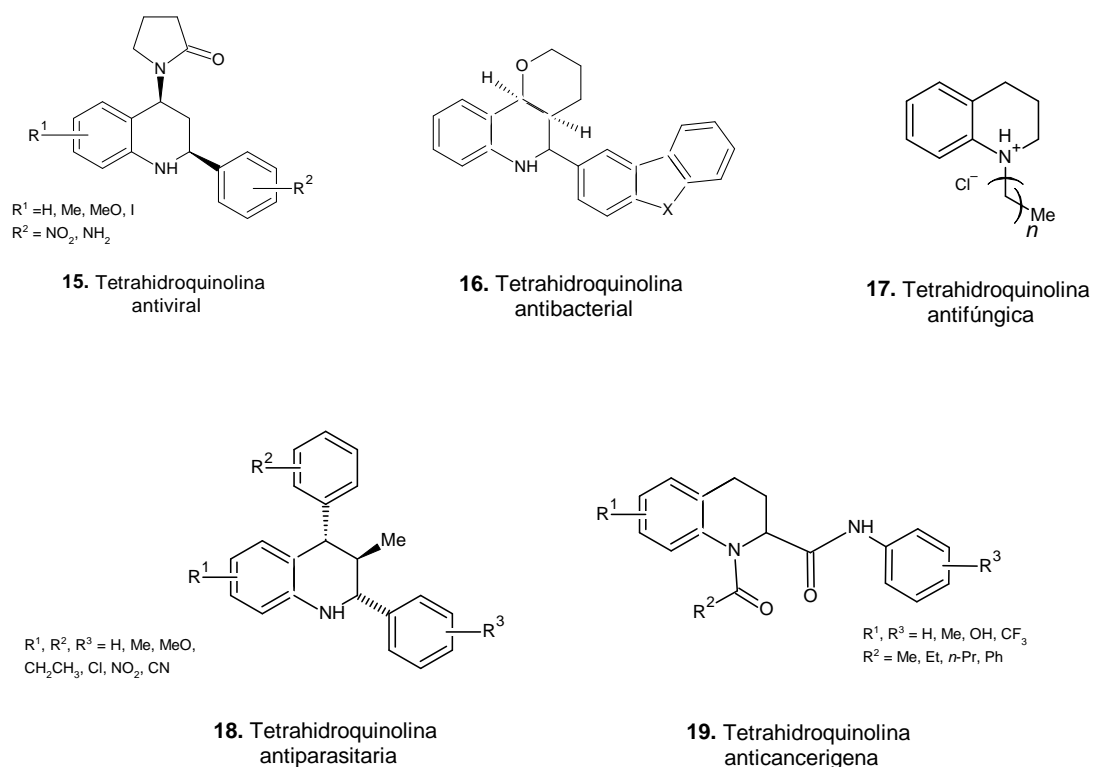
Nota: Adaptado de Sugiyama *et al.*, 2015

En el área de la salud, moléculas con núcleo de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina han exhibido actividad sobre dianas neuronales y han sido estudiadas como agentes promisorios ante tratamientos de enfermedades neurodegenerativas, como es el caso del Alzheimer, en donde se ha demostrado una actividad inhibitoria de acetilcolinesterasa (**Figura 8, compuesto 21**) (Rodríguez *et al.*, 2016). También se han reportado tetrahydroquinolinas como agentes quimioterapéuticos, dentro de las cuales se encuentran las 1-acil-2-benzamido-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**19**), reportadas como potentes inhibidores de la actividad transcripcional del factor nuclear NF- κ B (complejo proteico que controla la transcripción del ADN) y contra una gama de líneas celulares de cáncer humano (Jo *et al.*, 2016). Además, se han encontrado derivados de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina 1,4-disustituída como agentes antivirales (**15**) contra la inmunodeficiencia humana (VIH) (Bedoya *et al.*, 2010); también productos aislados como resultado de una reacción de Povarov con propiedades antimicobacterianas (**16**) (Kumar *et al.*, 2010), una serie de (\pm)-*trans*-*N*-alquilperhidroquinolinas (**17**) con alta actividad antimicótica

(Krauß, 2015); y moléculas con propiedades antiparasitarias como los derivados de 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**18**) que demostraron toxicidad selectiva contra *Epimastigotes Trypanosoma cruzi* y *Promastigotes Leishmania chagasi* (Pagliero *et al.*, 2010) (**Figura 7**).

FIGURA 7

EJEMPLOS DE TETRAHIDROQUINOLINAS REPORTADAS QUE POSEEN PROPIEDADES BIOACTIVAS

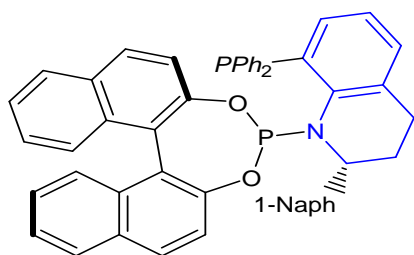


Adicionalmente pueden encontrarse núcleos tetrahidroquinolínicos como pesticidas, como el Aspernigerin (**22**) (Wu *et al.*, 2012), una molécula de origen natural extraída de una especie de hongo denominada *Aspergillus niger*, en cuyo estudio demostró ser una promisorio molécula con actividad fungicida e insecticida. Este hallazgo ha permitido la síntesis de moléculas análogas que respondan a las mismas funciones de manera mejorada (Wu *et al.*, 2012). En estudios recientes Rodríguez y colaboradores (2019) lograron sintetizar derivados de *N*-propargil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**23**), las cuales evaluadas *in vitro* como especies captadoras de radicales libres exhibieron propiedades como potentes antioxidantes, un área de

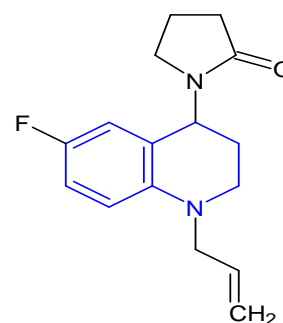
alto interés en la que se ha dado paso a la investigación de moléculas de este tipo, capaces de ayudar en el tratamiento y/o control de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo (Figura 8).

FIGURA 8

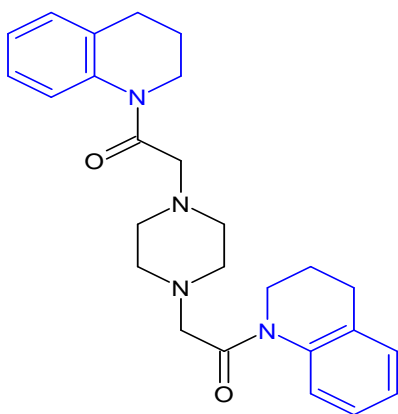
DERIVADOS DE NÚCLEO DE TETRAHIDROQUINOLINA CON PROPIEDADES RELEVANTES



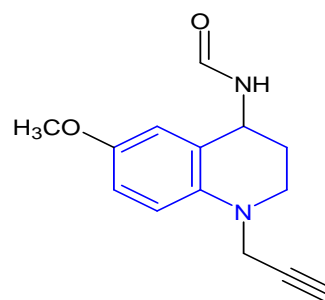
20. Tetrahydroquinolina como ligando de coordinación



21. Tetrahydroquinolina como inhibidor de colinesterasa



22. Tetrahydroquinolina como pesticida



23. Tetrahydroquinolina como antioxidante

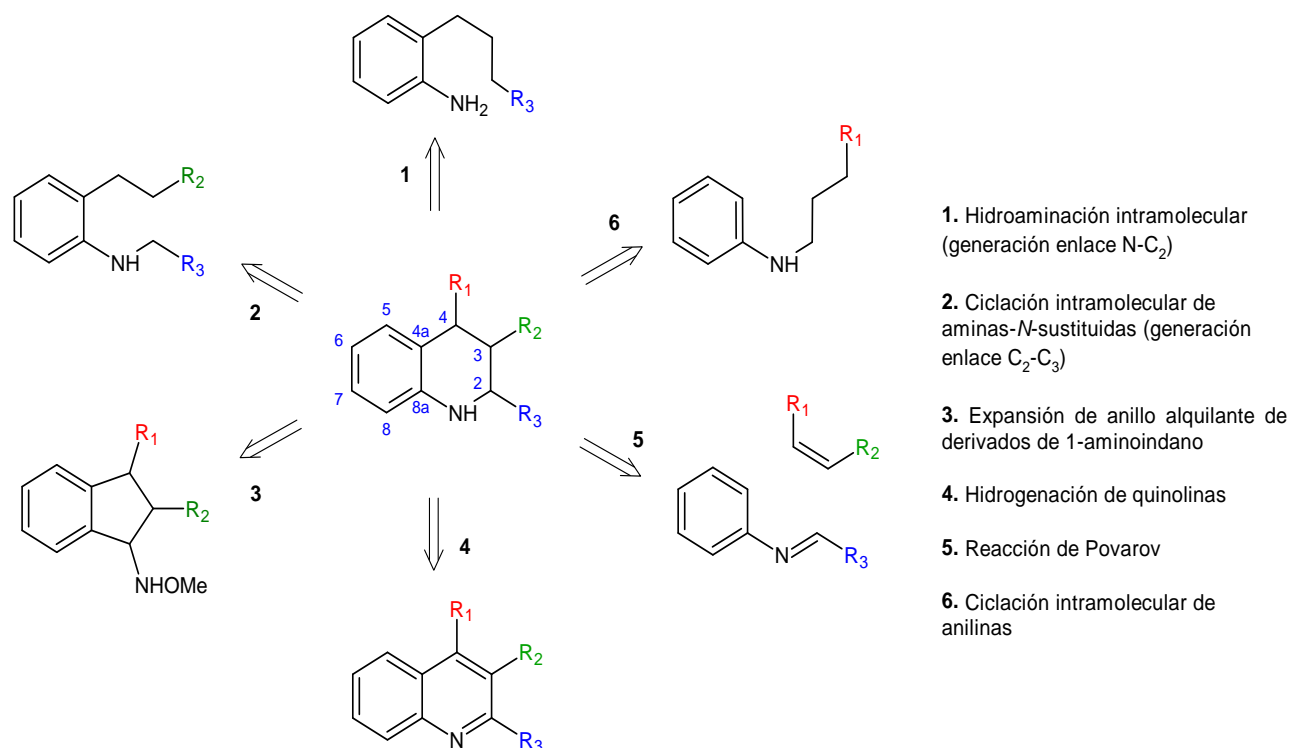
1.1.3 Aspectos sintéticos de derivados tetrahydroquinolínicos

La síntesis de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas ha sido un área exhaustivamente estudiada en la que se han encontrado diferentes rutas de obtención (Esquema 2), entre ellas reacciones de ciclación intramolecular, reacciones de cicloadición, incluso reacciones tándem.

Diferentes mecanismos como síntesis asimétrica, reacciones de reordenamiento (**3**), reacciones de construcción del anillo de arilo o ambos anillos y síntesis a partir de hidrogenación parcial de quinolinas (**4**) han sido explorados exhibiendo resultados efectivos. Una de las rutas más empleadas es la reacción de Povarov (**5**), la cual puede ser de dos, tres o cuatro componentes y en la que es posible el uso de enzimas y ácidos de Lewis/Brønsted como catalizadores (Katritzky *et al.*, 1996).

ESQUEMA 2

EJEMPLOS GENERALES DE ALGUNAS RUTAS SINTÉTICAS REPORTADAS PARA LA OBTENCIÓN DEL NÚCLEO 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLÍNICO

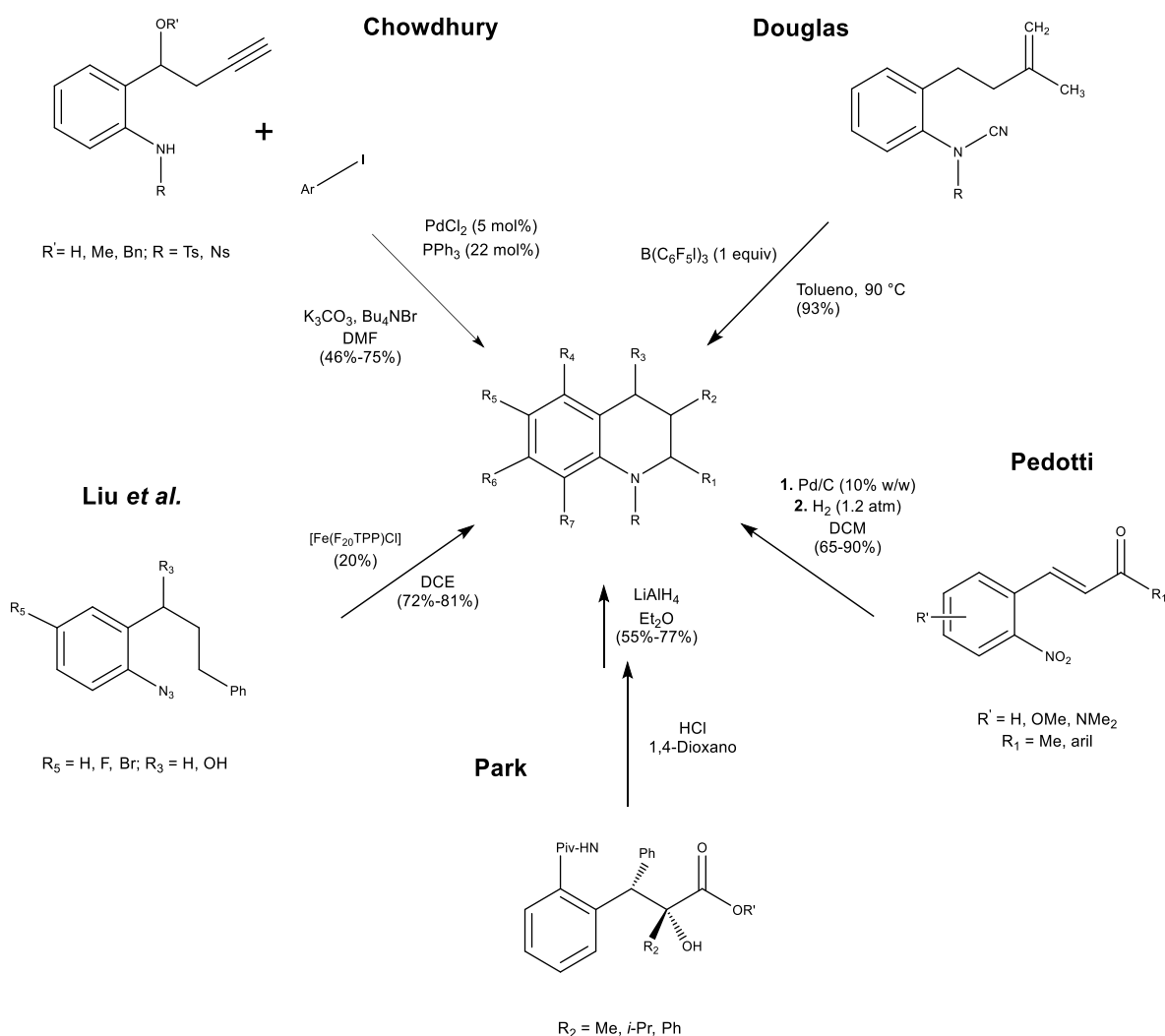


Ejemplos puntuales de rutas sintéticas reportadas para acceder a este tipo de moléculas desde diversos mecanismos de reacción se exhiben en el **Esquema 3**. Chowdhury *et al.* (2012) presentaron un método para la síntesis de (*E*)-2-arilmetiliden-*N*-tosil/nosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas mediante ciclocondensación de yoduros de arilo a partir de 1-(2-tosil-

aminofenil)prop-2-in-1-oles de fácil acceso, empleando PdCl_2 como catalizador con rendimientos moderados.

ESQUEMA 3

ALGUNOS MÉTODOS DE SÍNTESIS REPORTADOS PARA ACCEDER AL NÚCLEO 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLÍNICO



Por su parte, Liu et al. (2010) lograron la obtención de tetrahydroquinolinas con buenos rendimientos y diastereoselectividades moderadas a través de una aminación intramolecular, empleando catalizador de hierro $[\text{Fe}(\text{F}_{20}\text{TPP})\text{Cl}]$ comercialmente disponible, para lograr la conversión de arilazidas a THQs. También se registra una síntesis altamente

enantioenriquecida de alcoholes terciarios por litiación de (+)-esparteína de O-bencil-*N*-pivaloilanilina con varias cetonas, los cuales se emplearon posteriormente como precursores para el desarrollo de la síntesis de derivados de dihidroquinolin-2-ona 3,3,4-trisustituidos a través de la hidrólisis promovida por ácidos del grupo *N*-pivaloil seguida de una amidación intramolecular, reportada por Park *et al* en 2014.

Numerosos métodos de síntesis han sido reportados para la obtención de este tipo de moléculas, sin embargo, es la reacción de Povarov una de las más empleadas, entre otras razones por permitir un acceso fácil y eficiente al anillo de tetrahydroquinolina.

1.2 Reacción de Povarov Catiónica de Tres Componentes

La reacción multicomponente de Povarov involucra la interacción entre una anilina, un aldehído y una olefina para lograr la formación de un aducto 1,2,3,4-tetrahydroquinolínico (**Esquema 4**) obtenido con alto rendimiento y diastereoselectividad. Esta reacción fue desarrollada por primera vez en 1967 por el químico soviético L.S. Povarov en su trabajo titulado ' *α , β -unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis*' (Povarov, 1967) y hasta la actualidad ha sido un pilar fundamental en el campo de la síntesis orgánica, dado que permite la formación de dos nuevos enlaces carbono-carbono, que generan un nuevo anillo y nuevos estereocentros.

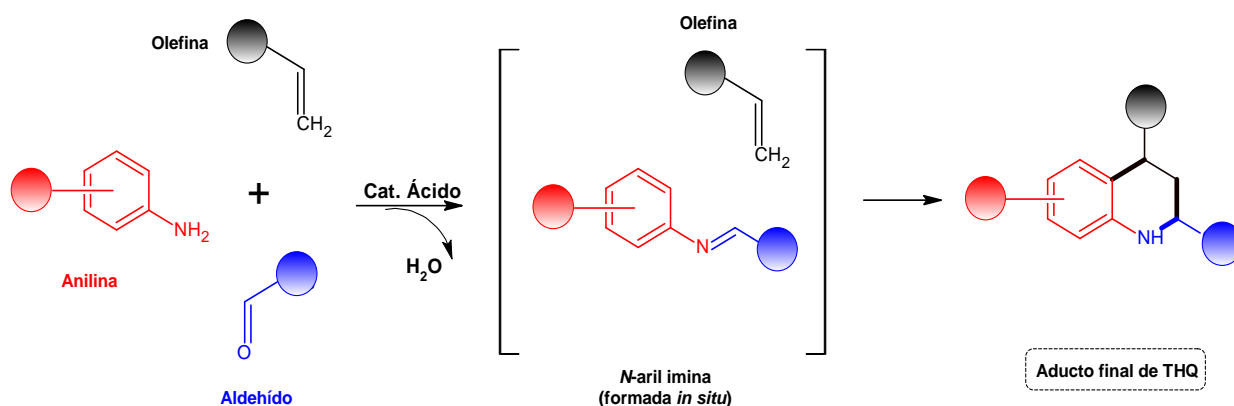
En sus primeros estudios, se pensaba que este mecanismo sintético procedía como un proceso concertado, similar al propuesto para la reacción de cicloadición [4 + 2] de Diels-Alder, lo cual fue descartado por medio de estudios en los que se dio captura de intermediarios, lo que demostró que la reacción de Povarov responde a un mecanismo por etapas (Muthukrishnan *et al.*, 2019). Adicionalmente, se denomina versión catiónica, dado que la

reacción procede a través de un intermediario catiónico, el cual es generado entre las anilinas de partida y el aldehído (Domingo *et al.*, 2014).

En este tipo de ruta sintética pueden emplearse gran variedad de reactivos que sirven como catalizadores, como los ácidos de Lewis, los ácidos de Brønsted y las sales metálicas; sin embargo, son los primeros los principalmente reportados para este tipo de reacciones. La reacción de Povarov se caracteriza por su amplia diversidad en la elección de sustratos, lo que posibilita el empleo de una gran variedad de aminas y aldehídos (Rodríguez Núñez *et al.*, 2019).

ESQUEMA 4

DEFINICIÓN GENERAL DE LA REACCIÓN DE POVAROV DE TRES COMPONENTES



Nota: Esquema adaptado de Ghashghaei *et al.*, 2018

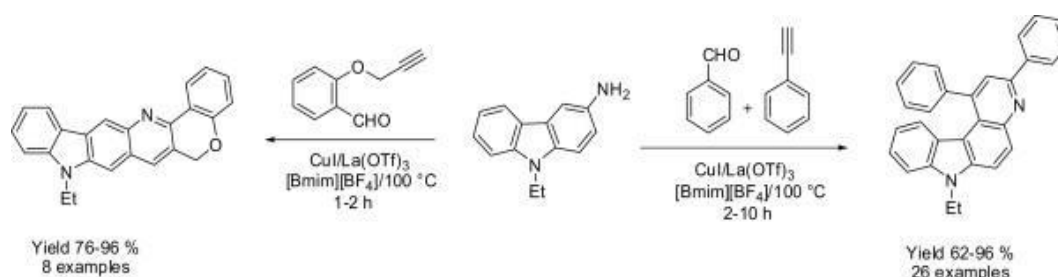
La reacción de Povarov de tres componentes permite la obtención de aductos que pueden ser transformados en posteriores reacciones, con el propósito de obtener otro tipo de compuestos con afinidad biológica también importante, así como las tetrahidroquinolinas *N*-funcionalizadas, o incluso oxidaciones del núcleo de THQ para producir quinolinas (Sridharan *et al.*, 2011).

Hoy en día se han obtenido diversos derivados biológicamente activos resultantes de reacciones de Povarov, algunos agentes anticancerígenos como los derivados de elipticina (Gaddam *et al.*, 2010), producto de una reacción de Povarov “one-pot” entre aminas, aldehídos

y alquinos sustituidos seguidos de aromatización (**Esquema 5**), los cuales presentaron prometedores resultados como agentes contra varias líneas de células cancerosas.

ESQUEMA 5

EJEMPLO DE APLICACIÓN DE REACCIÓN DE POVAROV PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS BIOACTIVOS

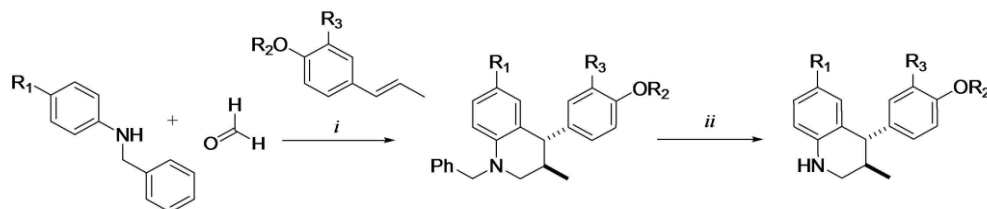


Nota: Esquema tomado de Gaddam *et al.*, 2010

Romero Bohórquez *et al* (2014) lograron obtener núcleos derivados de 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, empleando la reacción de Povarov en su versión catiónica (**Esquema 6**), los cuales se evaluaron como posibles agentes antifúngicos y presentaron actividad específicamente contra dermatofitos. Este estudio permitió identificar que la eliminación del grupo bencilo, así como la introducción de un grupo hidroxilo, condujo a una mejora significativa de la actividad antifúngica. Estas tetrahidroquinolinas obtenidas vía Povarov catiónica mostraron alta biodisponibilidad, alto puntaje de fármaco y bajo riesgo potencial. Así mismo, este mecanismo sintético ha permitido el acceso a moléculas derivadas de *N*-alil/propargil 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (Rodríguez *et al.*, 2016), los cuales se probaron *in vitro* como inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BChE), cuyos estudios computacionales complementarios los postularon como nuevos moduladores de la colinesterasa con potencial uso terapéutico (**Esquema 7**). Este aporte abrió el estudio hacia futuras investigaciones para optimizar el perfil de la actividad biológica de este tipo de andamios moleculares como futuros agentes contra la enfermedad de Alzheimer.

ESQUEMA 6

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 4-ARIL-3-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS VÍA REACCIÓN POVAROV CATIONICA DE TRES COMPONENTES, CON POTENCIAL PROPIEDAD ANTIFÚNGICA

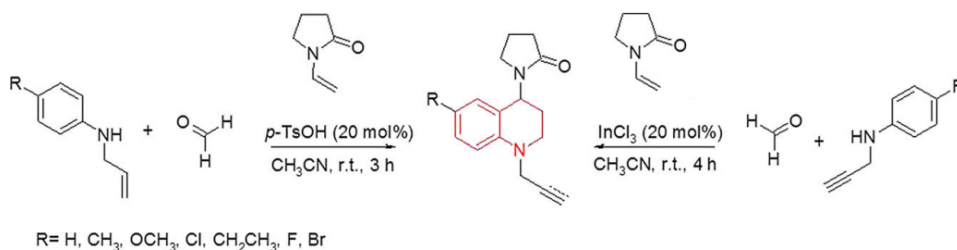


(i) $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (1 mmol), acetonitrilo seco, reflujo (70°C), 6-8 h.; (ii) Pd/C (cat.) 10%; MeOH/ CH_2Cl_2 (3:1), H_2 (1 atm), t.a., 14-16 h.

Nota: Tomado de Romero Bohórquez *et al.*, 2014

ESQUEMA 7

SÍNTESIS “ONE-POT” DE NUEVOS DERIVADOS N-ALIL/PROPARGIL TETRAHIDROQUINOLINA, MEDIANTE REACCIÓN DE POVAROV CATIONICA DE TRES COMPONENTES



Nota: Tomado de Rodríguez *et al.*, 2016

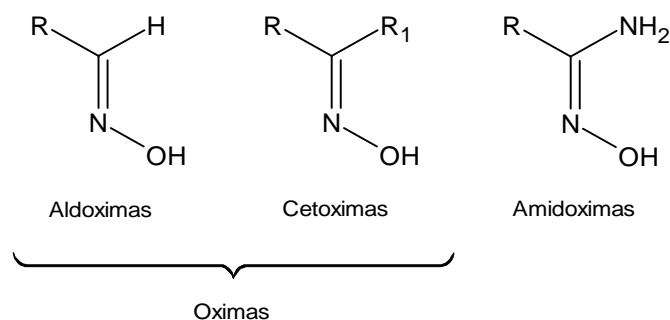
1.3 Las Amidoximas**1.3.1 Amidoximas y su importancia biológica**

Dentro de los distintos grupos funcionales orgánicos, haciendo énfasis en la familia de las iminas, se encuentran las denominadas ‘Oximas’. Las oximas son compuestos orgánicos

que poseen un átomo de carbono unido mediante un enlace doble a un átomo de nitrógeno, el cual, a su vez, se une a un grupo hidroxilo. Su fórmula molecular corresponde a $RR'C = NOH$ y pueden clasificarse en aldoximas y cetoximas, diferenciadas entre sí por los sustituyentes R y R', denominándose como 'aldoximas' aquellas moléculas cuyo sustituyente -R es un grupo alquilo o arilo y -R' un átomo de hidrógeno y 'cetoximas' aquellas moléculas en las que -R' también es un grupo alquilo/arilo. Abarcando estos grupos, se encuentran las *Amidoximas*, las cuales se identifican por ser oximas en las que uno de los sustituyentes es un grupo amino (**Figura 9**). Pese a que las estructuras de las oximas y las amidoximas presentan similitud, la presencia del grupo NH_2 confiere un efecto mesomérico que marca una notoria diferencia en la química de estos dos tipos de moléculas (Tsantis *et al.*, 2023).

FIGURA 9

ESTRUCTURA GENERAL DE OXIMAS Y AMIDOXIMAS



Las amidoximas son compuestos orgánicos que presentan un grupo amino y un grupo hidroximino, dispuestos sobre el mismo átomo de carbono y por ello exhiben propiedades anfóteras. Su estructura posibilita el equilibrio tautomérico amino-imino (**Figura 10**) y una isomerización geométrica (**Figura 11**), dos características que han sido determinadas a lo largo de años de estudio de dicha familia, mediante elucidación estructural con diferentes métodos instrumentales (Nicolaidis y Varella, 1992) y cálculos computacionales (Novikov y Bolotin, 2017). El estudio de la estabilidad de los posibles isómeros que presentan las amidoximas

proporciona información sobre aspectos de su actividad farmacológica, su reactividad y su capacidad de coordinación con centros metálicos.

FIGURA 10

TAUTOMERISMO AMINO-IMINO EN AMIDOXIMAS

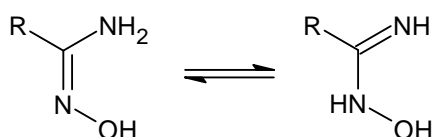
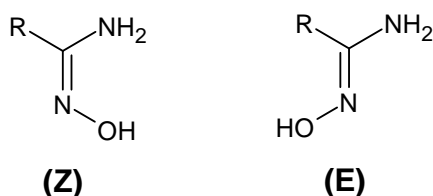


FIGURA 11

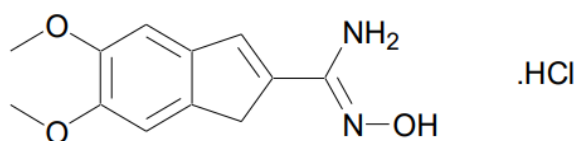
DIASTEREOISÓMEROS GEOMÉTRICOS Z/E EN AMIDOXIMAS



Este grupo también denominado como oxamidinas, fue descubierto por primera vez por el químico alemán Ferdinand Tiemann en 1884 y reportado en su publicación ‘*Sobre la acción de la hidroxilamina sobre los nitrilos*’, en la cual observó que la condensación de nitrilos empleando clorhidrato de hidroxilamina le llevaba a la obtención de amidoximas. Pese a que se atribuye la dilucidación de las amidoximas a Tiemann, el origen de su estudio se remonta once años antes a la síntesis de la formamidoxima por parte de Lossen y Schigerdecker (1873) también denominada “Isuretina”, la molécula más pequeña perteneciente a esta familia orgánica. En 1986 una gama de compuestos derivados de amidoximas presentaron actividad cardiotónica y exhibían un efecto inotrópico positivo (Logan *et al.*, 1986), lo cual inició el interés de los químicos medicinales en este tipo de derivados (**Figura 12**) (Shahid *et al.*, 1990).

FIGURA 12

ESTRUCTURA DE ORG10325, UN AGENTE CARDIOTÓNICO DERIVADO DE AMIDOXIMA

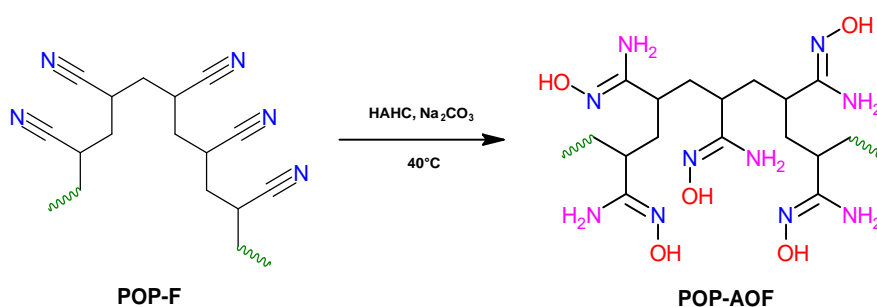


Nota: Ilustración tomada de Shahid *et al.*, 1990.

Numerosas aplicaciones tecnológicas de polímeros de amidoximas se han reportado en literatura, encontrando dentro de las más recientes un estudio realizado por Ahmad *et al.* (2021) en donde se presenta el estudio de polímeros orgánicos porosos [POP] modificados con amidoxima para el desarrollo de nuevos adsorbentes [POP-AOF] (**Figura 13**) para la eliminación eficiente de uranio (VI) del agua de mar. Estos nuevos adsorbentes derivados de amidoxima mostraron un máximo excepcional en su capacidad de adsorción de uranio (VI) de $725 \pm 3 \mu\text{g/g}$ (**Tabla 1**), proponiéndose como una nueva estrategia para la preparación de materiales porosos funcionalizados para aplicaciones medioambientales, que adicionalmente resaltan porque poseen un tamaño de poro ajustable.

FIGURA 13

PREPARACIÓN DE POP-AOF (POLÍMEROS ORGÁNICOS POROSOS MODIFICADOS CON AMIDOXIMA) CON PROPIEDADES ADSORBENTES



Nota: Esquema tomado de Ahmad *et al.*, 2021.

TABLA 1

RESULTADOS OBTENIDOS DE LA CAPACIDAD DE ABSORCIÓN DE URANIO (VI) EN ADSORBENTES POP-F Y POP-AOF

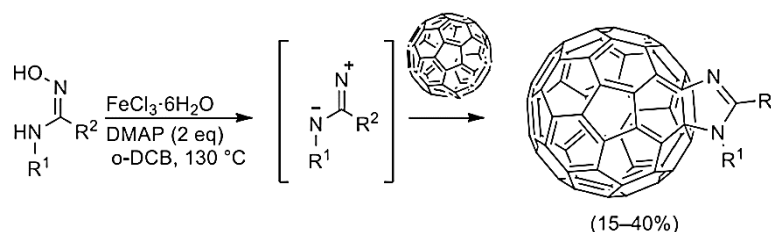
Adsorbent	q_t $\mu\text{g/g}$	q_{max} $\mu\text{g/g}$	K_d days	R^2
POP-F	121.3	218 ± 21	3.5 ± 0.6	0.975
POP-AOF	636.4	725 ± 3	0.40 ± 0.01	0.997

Nota: Tabla de datos tomada de Ahmad *et al.*, 2021.

También se han reportado materiales a base de amidoxima para la recuperación y eliminación de metales (Aguila *et al.*, 2019; Tang *et al.*, 2020) en la química de coordinación, como la formación de complejos de tecnecio-amidoxima como una nueva estructura básica en el campo de imágenes moleculares (Thipyapong *et al.*, 2011), así como también han mostrado numerosas actividades biológicas, en donde se han encontrado exitosos candidatos a fármacos (Ouattara *et al.*, 2009; Berger *et al.*, 2019). Finalmente cabe ., la cual les permite someterse fácilmente en cicloadiciones a 1,2,4-oxadiazoles y otros heterociclos hasta a moléculas de mayor complejidad como fulleroimidazolinas (Baykov *et al.*, 2020) (**Esquema 8**).

ESQUEMA 8

SÍNTESIS DE FULLEROIMIDAZOLINAS PARTIENDO DE AMIDOXIMAS



Nota: Tomado de Baykov *et al.*, 2020.

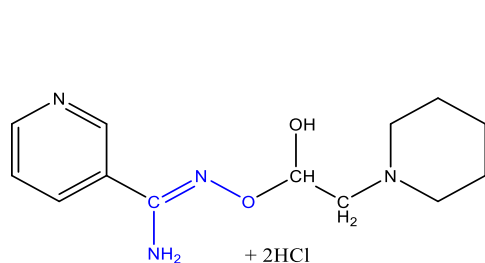
1.3.2 *Amidoximas como agentes antioxidantes*

Las amidoximas son moléculas reportadas cada vez con mayor frecuencia debido a sus interesantes aplicaciones biológicas, como las previamente mencionadas. Sin embargo, es la confirmación de su capacidad antioxidante un punto de alto interés en recientes investigaciones (**Figura 14**), como en el estudio realizado por Szabados y colaboradores en el cual BGP-15 (**30**), un derivado de amidoxima nicotínico, presentó un comportamiento antioxidante al inhibir la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa con la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) mitocondrial, clasificándolo como un importante objetivo molecular para patológicas cardíacas (Szabados *et al.*, 2000). Así mismo, Gosenca *et al.* sintetizaron nuevos derivados de benzamidoxima (**31**), con mejoras en sus propiedades hidrofílicas relacionadas con su estructura molecular, los cuales presentaron mayor capacidad de eliminación de radicales frente a los derivados de benzoximas, por lo que se proponen como promisorios compuestos para uso como antioxidantes en formulaciones tópicas (Gosenca *et al.*, 2013).

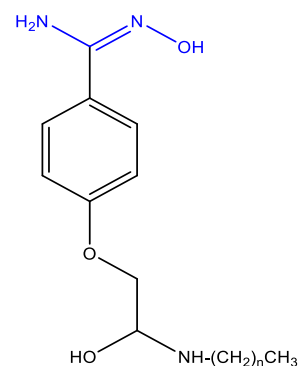
Por su parte, Nicolaides *et al.* encontraron que una serie de cumarina 4-carboxamidoximas (**32**) resaltaron por su actividad antioxidante y antiinflamatoria, los cuales podrían postularse como moléculas promisorias para la inhibición de lipoxigenasa (LO) (Nicolaides *et al.*, 1998). En 2014, Doulou *et al.* lograron la síntesis de sulfonil-amidoximas aromáticas y heteroaromáticas (**33**) estables a partir de las correspondientes amidoximas y cloruros de sulfonilo; el trabajo de investigación permitió demostrar que dichas moléculas poseen capacidad reductora y de antiperoxidación lipídica.

FIGURA 14

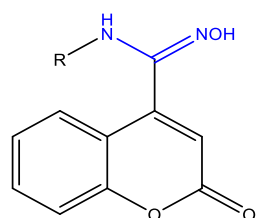
EJEMPLOS DE MOLÉCULAS CON FRAGMENTO AMIDOXIMA REPORTADAS POR SUS PROPIEDADES ANTIOXIDANTES



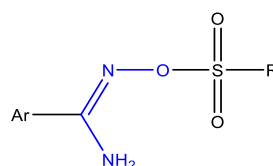
30. BGP-15
(dihidrocloreuro de O-(2-hidroxi-3-piperidinepropil)-piridina-ácido carbónico-amidoxima).



31. Derivados de benzamidoxima



32. Cumarina 4-carboxamidoximas
R = H, C₆H₅, 4-CH₃-C₆H₄, HOCH₂CH₂, EtOCOCH₂, (CH₃)₂N



33. Sulfonyl-amidoximas aromáticas
Ar = 4-nitro-fenil, 2/3/4-piridil
R = Fenil, 4-tolil, 4-nitro-fenil, propil, decil, hexadecilo

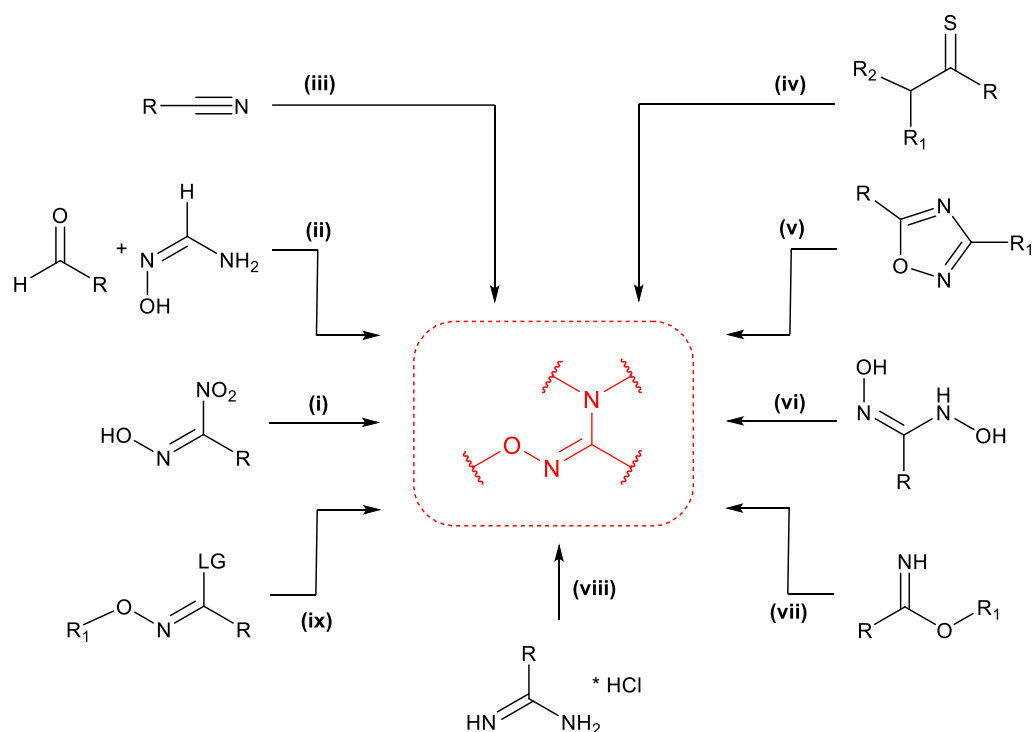
1.3.3 Métodos sintéticos para la obtención de amidoximas

Las amidoximas se reconocen por ser moléculas de fácil acceso (Sahyoun *et al.*, 2019). Se han reportado en literatura, desde su primera obtención y hasta la fecha, numerosos métodos de síntesis para amidoximas. El **Esquema 9** ilustra algunas de las rutas para la obtención de este tipo de moléculas; estas pueden ser obtenidas a partir de reacciones catalizadas con platino **(i)**, condensaciones aldólicas **(ii)** (Eloy y Lenaers, 1962), reacciones con hidroxilamina a partir de nitrilos (Vörös *et al.*, 2014), tioamidas, clorhidratos de amidina, iminoéteres y similares **(iii, iv, vii)** (Katritzky *et al.*, 2006), fotorreordenamientos del anillo de oxazol **(v)** (Buscemi *et al.*,

1988), reacciones con aminas **(ix)** (Baker *et al.*, 2004), reducciones con SO₂ **(vi)** (Eloy y Lenaers, 1962), entre otras.

ESQUEMA 9

PRINCIPALES RUTAS REPORTADAS PARA SÍNTESIS DE AMIDOXIMAS

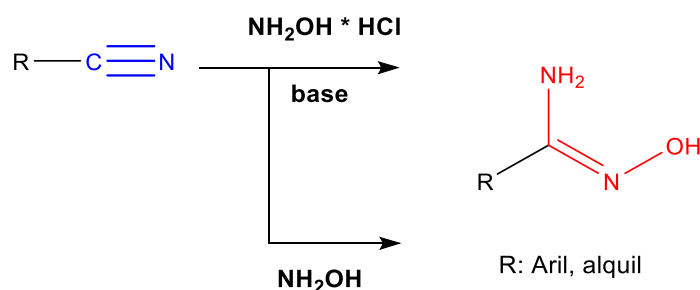


Sin embargo, la ruta más empleada y comúnmente reportada es la síntesis por un ataque nucleofílico de hidroxilamina a un nitrilo (**Esquema 9, ruta iii**), ya que siguiendo dicha metodología se obtienen amidoximas con porcentajes de rendimiento altos y de forma efectiva. Esta ruta sintética fue expuesta por el mismo Tiemann, quien reportó la formación efectiva de amidoximas al hacer reaccionar nitrilos con clorhidrato de hidroxilamina y carbonato de sodio, empleando como disolvente un alcohol y someténdole a calentamiento continuo (Tiemann, F. 1884). Los tiempos de duración de este tipo de reacción dependen de la naturaleza y/o complejidad del precursor de nitrilo, los cuales pueden variar desde 1 hasta 48 horas, dependiendo también de las condiciones empleadas para el desarrollo de la síntesis.

El empleo de clorhidrato de hidroxilamina con el carbonato de sodio como base, da como resultado la obtención de hidroxilamina *in situ*; (Bakó *et al.*, 1988). Sin embargo, también es posible desarrollar esta ruta sintética con el uso de hidroxilamina en solución para evitar la liberación de su clorhidrato, reacción en la cual no es necesario el empleo de bases y los tiempos de reacción reducen notoriamente (**Esquema 10**) (Sahyoun *et al.*, 2018). Las reacciones de este tipo pueden darse bajo condiciones de temperatura ambiente o como usualmente se reportan, bajo condiciones de reflujo con alcoholes (etanol o metanol) como solvente (N. Mohammad y M.N. Yahya, 2010). Según la literatura, se reporta que las amidoximas aromáticas pueden ser obtenidas con mayor facilidad y con rendimientos mayores que las amidoximas alifáticas.

ESQUEMA 10

SÍNTESIS DE AMIDOXIMAS A BASE DE NITRILOS, EMPLEANDO HIDROXILAMINA



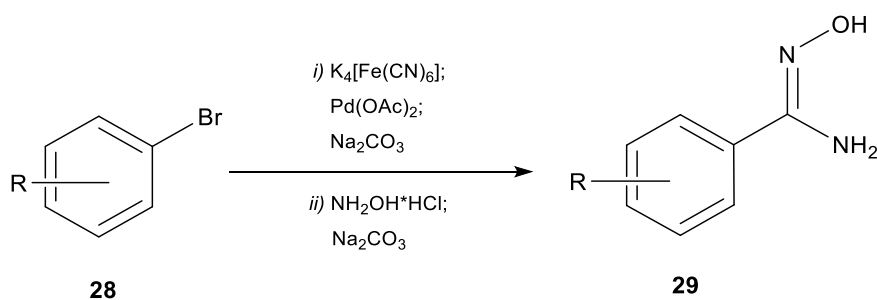
Dentro de los últimos avances reportados en síntesis a partir de nitrilos, se ha presentado el desarrollo de la reacción libre de solventes y el empleo de irradiación ultrasónica (Ranjbar-Karimi *et al.*, 2017), así como con irradiación de microondas (Katritzky *et al.*, 2006) con altos rendimientos.

Se han reportado diferentes modificaciones a dicha ruta, como la presentada por Yang *et al.* en su publicación “Síntesis *one-pot* de amidoxima mediante cianación catalizada por Pd y amidoximación” (**Esquema 11**) en la cual, mediante un procedimiento *one-pot* lograron la síntesis de amidoximas aromáticas (**29**), partiendo de haluros de arilo como el bromobenceno

(**28**), mediante cianación catalizada por paladio (Pd), generando *in situ* el grupo nitrilo sobre la molécula (Yang *et al.*, 2015).

ESQUEMA 11

SÍNTESIS 'ONE-POT' CATALIZADA POR PALADIO DE AMIDOXIMAS A PARTIR DE BROMUROS DE ARILO



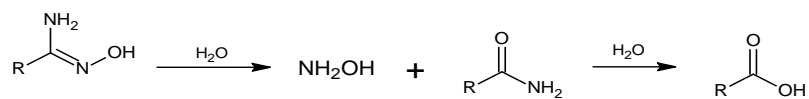
Nota: Esquema de reacción adaptado de Yang *et al.*, 2015.

Una vez obtenidas la amidoximas, estas pueden reaccionar con otra serie de moléculas bajo determinadas condiciones para dar formación a nuevos compuestos (**Esquema 12**). Las amidoximas pueden experimentar reacciones de hidrólisis en las que se forman amidas, las cuales empleando condiciones fuertes se hidrolizan a los correspondientes ácidos y también reacciones de reducción como en la preparación de amidinas, ciclaciones como en la formación de 1,2,4-oxadiazoles con derivados de ácidos carboxílicos, entre otras (Eloy y Lenaers 1962).

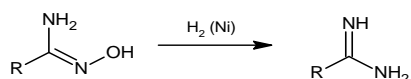
ESQUEMA 12

EJEMPLOS DE REACCIONES DE AMIDOXIMAS CON DIFERENTES REACTIVOS

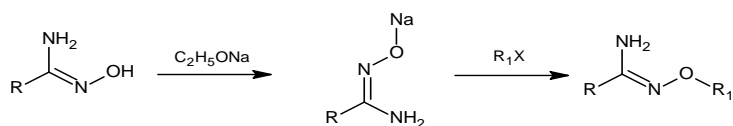
HIDRÓLISIS



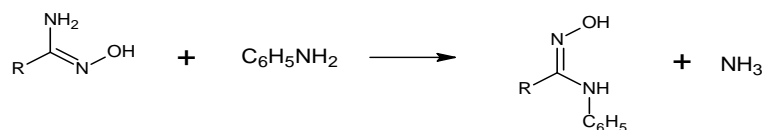
REDUCCIÓN



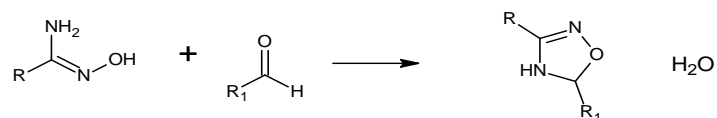
OXIDACIÓN



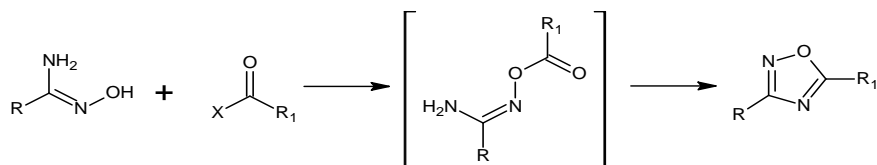
N-SUSTITUCIÓN



CICLACIÓN CON ALDEHIDOS



CICLACIÓN CON DERIVADOS DE ACIDOS



2 Planteamiento del Problema

Los radicales libres son especies químicas altamente reactivas que cuentan con uno o más electrones no apareados en su estructura (Martemucci *et al.*, 2022). Estas especies son necesarias para el correcto funcionamiento celular; sin embargo, a altas concentraciones su acumulación puede resultar tóxica, al punto de repercutir en daños sobre el metabolismo primario al causar daño oxidativo en macromoléculas como lípidos, carbohidratos, proteínas y ácidos nucleicos, lo cual deriva en diversas patologías como arteriosclerosis, cáncer, diabetes, procesos neurodegenerativos, patologías cardiovasculares, entre otras (Juan *et al.*, 2021).

Estas enfermedades reportan cifras alarmantes a nivel mundial y nacional; en el caso del cáncer, que es una de las causas principales de muerte en el mundo, en el año 2018 se reportó 18,1 millones de casos nuevos y 9,5 millones de muertes en todo el mundo y se prevé para el 2040 que estas cifras aumenten a 29,5 millones y 16,4 millones respectivamente (OMS, 2022). Por su parte, para las enfermedades neurodegenerativas como las demencias, según datos reportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se espera que para el 2030 aproximadamente 75 millones de personas padezcan de algún tipo de estas enfermedades y en 2050 se cree que podrían ser cerca de 132 millones (MINSALUD, 2017). Solo para estas dos enfermedades las cifras son alarmantes, por lo que la investigación continua en el desarrollo de nuevos fármacos es un punto prioritario para la ciencia medicinal.

El 18° Congreso Internacional de la Sociedad Internacional de Antioxidantes y Salud (ISANH), celebrado en Beirut en 2017, se centró en abordar el problema de la aparición y el papel del estrés oxidativo (EO) en enfermedades muy graves como las anteriormente mencionadas (Brainina *et al.*, 2019). Pese a que el descubrimiento de compuestos antioxidantes ha sido un campo ampliamente estudiado, es necesario continuar con la búsqueda y aislamiento

de nuevas moléculas más eficaces que respondan a esta actividad y resulten útiles para la industria farmacéutica.

En este sentido, las tetrahydroquinolinas son un andamio promisorio dado que presentan un gran número de aplicaciones biológicas, lo que las sitúa como modelos heterocíclicos atractivos para el desarrollo de esta investigación. Su estudio en el campo de la química orgánica y medicinal incrementa cada vez, ampliando así la quimioteca de compuestos los cuales además cuentan con bioactividades de gran importancia. Por tanto, la síntesis de compuestos anclados al núcleo de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, su elucidación estructural y posteriores estudios biológicos representan un aporte significativo en la búsqueda de nuevos agentes antioxidantes. A partir de todo lo anterior, en el presente trabajo de investigación se formuló la siguiente pregunta de investigación: ¿Será posible llevar a cabo la síntesis eficiente y la respectiva elucidación molecular de nuevas *N*-cianometil tetrahydroquinolinas y sus derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima, compuestos con promisoría actividad antioxidante?

3 Justificación

A lo largo de la historia el hombre ha logrado descubrir y desarrollar gran variedad de medicamentos para dar tratamiento a diferentes patologías que afectan a la población a nivel mundial. Pese a que hoy en día se cuenta con múltiples tratamientos para diversos problemas de salud, la comunidad científica persiste en la búsqueda de nuevos compuestos con mayor eficacia que respondan como agentes terapéuticos, con bioactividad pronunciada y pocos efectos secundarios. Los químicos sintéticos en la actualidad tienen el objetivo de potenciar propiedades en los fármacos, mediante modificaciones estructurales a los llamados farmacóforos incluidos en ellos.

Gran parte de los compuestos con propiedades antioxidantes son estructuras nitrogenadas que van desde aminas y alcaloides hasta aminoácidos y péptidos, los cuales se añaden a productos farmacológicos a fin de prevenir o retardar el deterioro causado por la acción de radicales libres (Amarowicz *et al.*, 2004). Un porcentaje representativo de estos fármacos son los compuestos orgánicos de tipo *N*-heterocíclicos, dado que exhiben interesantes bioactividades, resaltando entre estos los derivados tetrahydroquinolínicos como promisorios bloques de construcción hacia nuevos fármacos.

Es por ello por lo que la presente investigación se centró en la síntesis de una serie de *N*-cianometil tetrahydroquinolinas y sus derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima, andamios que pueden ser obtenidos empleando rutas sintéticas sencillas y eficientes. Estos compuestos podrían presentar promisorio actividad antioxidante y convertirse en alternativas para tratamientos innovadores contra enfermedades que involucran la liberación de radicales libres.

4 Objetivos

4.1 Objetivo General

Sintetizar y elucidar estructuralmente una serie de *N*-cianometil tetrahydroquinolinas clave para la obtención de nuevos derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima, utilizando como vía sintética la reacción de Povarov catiónica “*one-pot*” de tres componentes, seguida de una transformación estructural sobre el grupo nitrilo.

4.2 Objetivos Específicos

- Obtener las *N*-cianometil anilinas precursoras (**1a-e**), empleando diferentes anilinas *p*-sustituídas mediante una reacción clásica de sustitución nucleofílica.
- Sintetizar las *N*-cianometil tetrahydroquinolinas (**2a-j**), a partir de las *N*-cianometil-anilinas (**1a-e**) pre-sintetizadas, formaldehído y *N*-vinil pirrolidona/formamida vía reacción de Povarov catiónica “*one-pot*” de tres componentes.
- Preparar los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima (**3a-j**), a partir de un ataque nucleofílico de hidroxilamina sobre el grupo nitrilo de las *N*-cianometil tetrahydroquinolinas precursoras (**2a-j**).
- Caracterizar los compuestos obtenidos en cada una de las etapas sintéticas, empleando métodos instrumentales como espectroscopia infrarroja (IR-ATR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN, monodimensional y bidimensional) y Espectrometría de Masas (ESI –MS).
- Preparar muestras significativas de los nuevos derivados sintetizados, las cuales serán enviadas a laboratorios especializados para la evaluación de su potencial antioxidante.

5 Parte Experimental

5.1 Materiales y reactivos

El control de avance de reacción y análisis preliminar de pureza de cada compuesto sintetizado se realizó empleando cromatografía en capa fina (CCF) con placas cromatográficas de sílica gel PF₂₅₄ en hojas de aluminio marca Merck®. Cada patrón de elución en las placas cromatográficas se reveló mediante el uso de una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 con longitudes de onda (λ) de 366 y 254 nm. Los reactivos empleados para la síntesis de cada una de las moléculas propuestas fueron obtenidos de las compañías Merck® y Aldrich®, sin procesos de purificación adicionales. Los disolventes utilizados en las reacciones y durante la purificación de las moléculas obtenidas fueron destilados y secados previamente a su uso. La separación y purificación de cada compuesto se realizó mediante cromatografía en columna (CC) empleando gel de sílice (60-120 mesh) como fase estacionaria y como eluyentes se utilizaron mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo en las proporciones requeridas para cada tipo de molécula.

5.2 Equipos

La correspondiente elucidación estructural de los compuestos obtenidos se realizó mediante técnicas instrumentales. Los espectros de infrarrojo (IR) fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro FT-IR Bruker Alpha, con láser de diodo y módulo de Reflectancia Total Atenuada (ATR), con un rango de registro de: 3500-600 cm⁻¹ (36 scans, 4 cm⁻¹), donde cada espectro fue visualizado en el software OPUS y extraído para ser analizados mediante el programa Origin 9.0. Los espectros de masas se obtuvieron mediante inyección directa de los

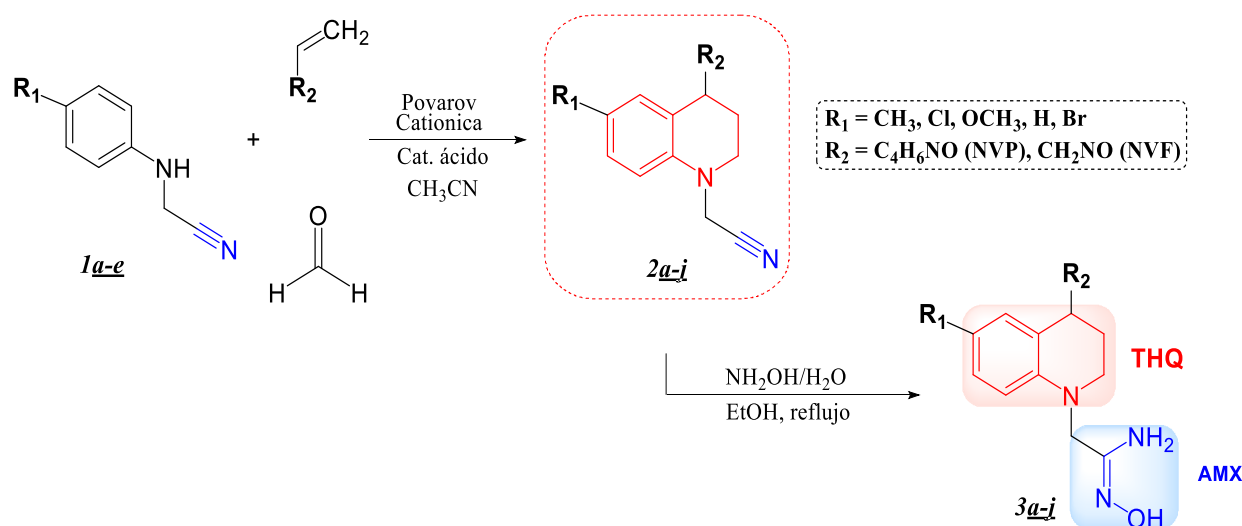
compuestos (solubilizados en 2-propanol) en un espectrómetro de masas Amazon™ X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (ESI) y analizador de trampa iónica (IT). El equipo operó en modo *full scan* positivo a 300 °C de temperatura y 4500 V en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8 L/min y presión de 30 psi. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ¹H, ¹³C, DEPT135, COSY, HSQC, HMBC) fueron tomados en un espectrómetro Bruker Avance-400 (400 MHz), utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) y dimetil sulfóxido (DMSO) como disolventes y como referencias. Finalmente, los puntos de fusión de los compuestos sólidos fueron tomados mediante un fusiómetro digital SMP10 (Stuart ®).

6 Metodología General

El presente proyecto de investigación tuvo como objetivo principal la síntesis de nuevos compuestos anclados al núcleo tetrahydroquinolínico con prometedora actividad biológica, siguiendo una ruta sintética sencilla y efectiva como la reacción de Povarov cationica “one-pot” de tres componentes. Los núcleos tetrahydroquinolínicos obtenidos se plantean como intermedios clave en la obtención de nuevos derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima. En el **Esquema 13** se muestra de manera general la ruta sintética que se llevó a cabo.

ESQUEMA 13

METODOLOGÍA SINTÉTICA GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE LAS NUEVAS N-CIANOMETIL TETRAHIDROQUINOLINAS (2A-J) Y SUS DERIVADOS (3A-J)

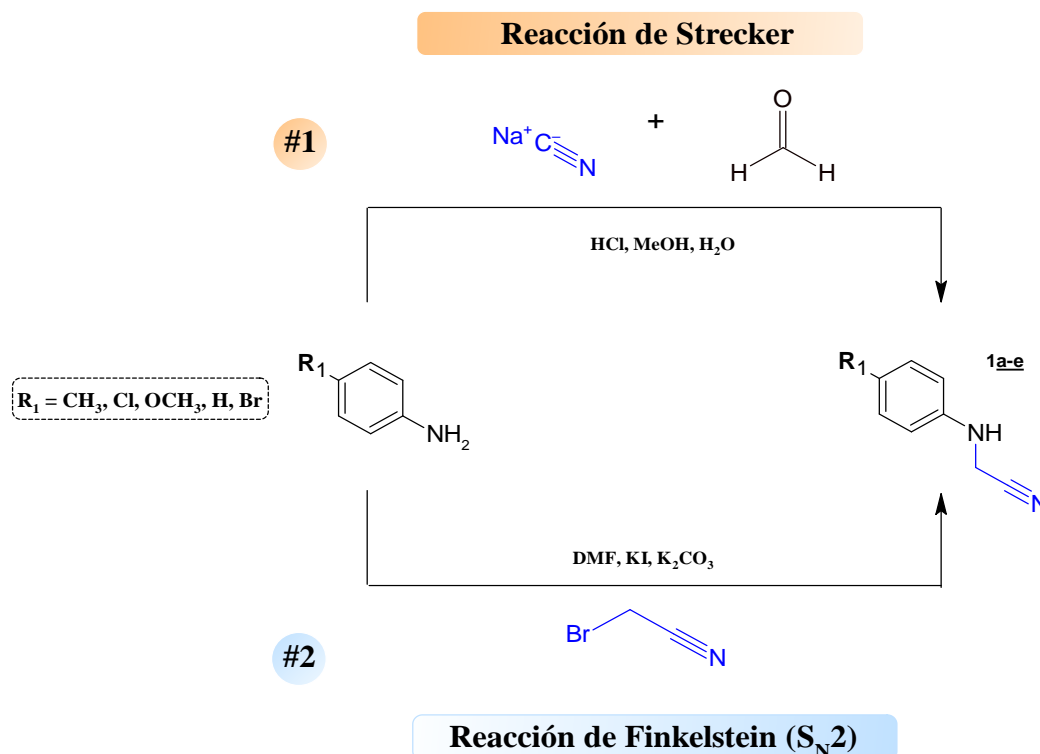


Las dos primeras etapas sintéticas del presente trabajo, que comprenden la síntesis de las *N*-cianometil anilinas precursoras **1a-e** y la construcción de los anillos de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2a-j**, ha sido un trabajo previamente realizado y reportado por parte del grupo de investigación CODEIM (Rodríguez *et al.*, 2016), por lo que su obtención se realiza siguiendo dicha metodología.

6.1 Síntesis de las *N*-cianometil-anilinas precursoras (*1a-e*), a través de una reacción clásica de sustitución nucleofílica.

ESQUEMA 14

RUTA GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS N-CIANOMETIL ANILINAS PRECURSORAS (1A-E)



Metodología general (Esquema 14)

▪ **Ruta propuesta N°1 – vía reacción de Strecker.**

La síntesis de las *N*-cianometil anilinas (*1a-e*) se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente metodología general: Se disolvieron las correspondientes anilinas (1.5 mol) y el formaldehído (1.2 mol) en metanol y se mantuvo en agitación constante a condiciones de temperatura ambiente durante 10 minutos; posteriormente, se adicionó ácido clorhídrico concentrado (1.1 mol) y se dejó reaccionando bajo las mismas condiciones durante 40 minutos. Finalmente se agregó cianuro de sodio (1.0 mol) disuelto en agua y se mantuvo en agitación

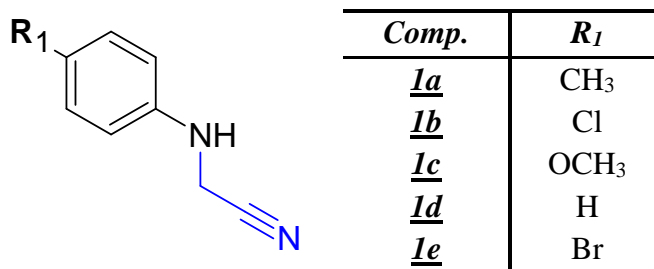
constante durante 12-15 horas. Se realizó seguimiento y control de la reacción mediante cromatografía en capa fina (CCF) dentro del tiempo de reacción. El crudo de reacción se extrajo en un sistema agua y acetato de etilo (5 x 20 mL), donde la fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro; posteriormente se concentró al vacío y el producto resultante se purificó empleando cromatografía en columna (Sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para finalmente obtener las *N*-cianometilanilinas.

▪ **Ruta propuesta N°2 – vía reacción de Finkelstein (S_N2).**

La síntesis de las *N*-cianometil anilinas (**1a-e**) se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente metodología general: A una solución en dimetilformamida (DMF) anhidra de las correspondientes anilinas (1.5 mol), se adicionó carbonato de potasio anhidro (2 mol) y la mezcla se mantuvo en agitación constante, a condiciones de temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, fue añadido el yoduro de potasio (0.3 mol) y sumergida en baño de hielo por un lapso de 15 minutos. Concluido el tiempo, se adicionó gota a gota bromoacetonitrilo (1 mol) disuelto en DMF anhidro, manteniendo la mezcla en agitación constante y a una temperatura de 0 °C durante 20 minutos. Finalmente, la reacción se dejó en agitación a condiciones de temperatura ambiente y atmósfera abierta durante 12-15 horas. Se realizó seguimiento y control de la reacción mediante cromatografía en capa fina (CCF) dentro del tiempo de reacción. El crudo de reacción se extrajo en un sistema agua-acetato de etilo (5 x 20 mL), donde la fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, posteriormente se concentró al vacío y el producto resultante se purificó empleando cromatografía en columna (Sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para finalmente obtener las *N*-cianometilanilinas (**Figura 15**).

FIGURA 15

Estructura general de las *N*-cianometilanilinas-4-sustituidas obtenidas



6.1.1 *N*-cianometil-4-metilanilina (*1a*)

Ruta N°1: Empleando 1.00 g (1.5 mol) de *p*-toluidina, 0.618 mL (1.2 mol) de ácido clorhídrico (HCl), 0.739 mL (1.2 mol) de formaldehído (CH₂O) y 0.305 g (1.0 mol) de cianuro de sodio (NaCN), empleando 20 mL de metanol (CH₃OH) como disolvente, se obtuvieron 0.9731 g de producto *1a*. **Ruta N°2:** Empleando 0.99 g (1.5 mol) de *p*-toluidina, 0.5 mL (1.0 mol) de bromoacetnitrilo, 1.98 g (2.0 mol) de carbonato de potasio (K₂CO₃) y 0,17 g (0.2 mol) de yoduro de potasio (KI), todo disuelto en 20 mL de DMF, se obtuvieron 1.2365 g de compuesto *1a*; Aceite marrón; **Rto. N°1:** 71.34%, **Rto. N°2:** 91.60%; **IR (ATR):** 3026.00, 2917.17, 2863.94, 1664.92, 1613.13, 1513.37, 1427.59, 1303.81, 1249.18, 1175.71, 1125.59, 1084.54, 988.27, 871.76, 807.80, 742.99 cm⁻¹. *Anal. Calculado para C₉H₁₀N₂ (146.08 g/mol):* C, 73.94; H, 6.89; N, 19.16.

6.1.2 *N*-cianometil-4-cloroanilina (*1b*)

Ruta N°1: Empleando 1.00 g (1.5 mol) de *p*-cloroanilina, 0.519 mL (1.2 mol) de ácido clorhídrico (HCl), 0.621 mL (1.2 mol) de formaldehído (CH₂O) y 0.256 g (1.0 mol) de cianuro de sodio (NaCN), empleando 20 mL de metanol (CH₃OH) como disolvente, se obtuvieron 0.1175 g de producto *1b*. **Ruta N°2:** Empleando 1.00 g (1.5 mol) de *p*-cloroanilina, 0.5 mL (1.0 mol) de bromoacetnitrilo, 1.98 g (2.0 mol) de carbonato de potasio (K₂CO₃) y 0,17 g (0.2

mol) de yoduro de potasio (KI), todo disuelto en 20 mL de DMF, se obtuvieron 0.4041 g de compuesto ***Ib***; Aceite marrón; **Rto. N°1** < 10%, **Rto. N°2**: 22.58%; **IR (ATR)**: 3372.37, 3032.74, 2967.02, 2245.26, 1872.80, 1662.20, 1599.99, 1495.12, 1429.97, 1390.73, 1314.53, 1288.97, 1089.22, 816.77 cm^{-1} . *Anal. Calculado para* $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2$ (166.03 g/mol): C, 57.67; H, 4.24; Cl, 21.28; N, 16.81.

6.1.3 *N*-cianometil-4-metoxianilina (***Ic***)

Ruta #1: Empleando 1.33 g (1.5 mol) de *p*-anisidina, 0.715 mL (1.2 mol) de ácido clorhídrico (HCl), 0.855 mL (1.2 mol) de formaldehído (CH_2O) y 0.353 g (1.0 mol) de cianuro de sodio (NaCN), empleando 20 mL de metanol (CH_3OH) como disolvente, se obtuvieron 0.2557 g de producto ***Ic***. **Ruta #2**: Empleando 1.33 g (1.5 mol) de *p*-anisidina, 0.5 mL (1.0 mol) de bromoacetnitrilo, 1.98 g (2.0 mol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 0,17 g (0.2 mol) de yoduro de potasio (KI), todo disuelto en 20 mL de DMF, se obtuvieron 1.7808 g de compuesto ***Ic***; Aceite marrón; **Rto. N°1**: 14.60%, **Rto. N°2**: 98.24%; **IR (ATR)**: 3345.71, 2935.42, 2837.10, 1660.66, 1510.81, 1437.17, 1386.67, 1303.11, 1236.23, 1179.84, 1092.74, 1032.11, 873.08, 824.10, 724.34, 660.24 cm^{-1} . *Anal. Calculado para* $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (162.08 g/mol): C, 66.65; H, 6.21; N, 17.27; O, 9.86.

6.1.4 *N*-cianometilanilina (***Id***)

Ruta #1: Empleando 1.0 g (1.5 mol) de anilina, 0.711 mL (1.2 mol) de ácido clorhídrico (HCl), 0.850 mL (1.2 mol) de formaldehído (CH_2O) y 0.351 g (1.0 mol) de cianuro de sodio (NaCN), empleando 20 mL de metanol (CH_3OH) como disolvente, se obtuvieron 0.0852 g de producto ***Id***. **Ruta #2**: Empleando 1.0 g (1.5 mol) de anilina, 0.5 mL (1.0 mol) de bromoacetnitrilo, 1.98 g (2.0 mol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 0,17 g (0.2 mol) de yoduro de potasio (KI), todo disuelto en 20 mL de DMF, se obtuvieron 1.0841 g de compuesto ***Id***; Sólido amarillo; **Rto. N°1** < 10%, **Rto. N°2** 72.81%; **IR (ATR)**: 3365.91, 3014.91,

2889.34, 2200.91, 1588.71, 1491.72, 1305.82, 1252.44, 1066.16, 987.40, 887.66, 810.00 cm^{-1} .

Anal. Calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2$ (132.07 g/mol): C, 72.70; H, 6.10; N, 21.20.

6.1.5 *N*-cianometil-4-bromoanilina (**1e**)

Ruta #1: Empleando 1.85 g (1.5 mol) de *p*-bromoanilina, 0.712 mL (1.2 mol) de ácido clorhídrico (HCl), 0.852 mL (1.2 mol) de formaldehído (CH_2O) y 0.351 g (1.0 mol) de cianuro de sodio (NaCN), empleando 20 mL de metanol (CH_3OH) como disolvente, se obtuvieron 0.7399 g de producto **1e**. **Ruta #2:** Empleando 1.85 g (1.5 mol) de *p*-bromoanilina, 0.5 mL (1.0 mol) de bromoacetitrilo, 1.98 g (2.0 mol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 0,17 g (0.2 mol) de yoduro de potasio (KI), todo disuelto en 20 mL de DMF, se obtuvieron 2.1228 g de compuesto **1e**; Sólido amarillo; **Rto. N°1:** 32.60%, **Rto. N°2:** 93.52%; **IR (ATR):** 3367.90, 3021.90, 2917.51, 2848.97, 2242.81, 1888.35, 1725.81, 1614.37, 1510.95, 1432.32, 1368.00, 1314.05, 1254.55, 1179.92, 1123.35, 1051.57 cm^{-1} . *Anal. Calculado para $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2$ (209.98 g/mol): C, 45.53; H, 3.34; Br, 37.86; N, 13.27.*

6.2 Obtención de las nuevas *N*-cianometil tetrahydroquinolinas, vía reacción Povarov catiónica de tres componentes (**2a-j**), empleando BiCl_3 como catalizador

▪ Metodología general (Esquema 15)

Una solución de la *N*-cianometilanilina preformada (1.0 mol) y formaldehído (37% en metanol) (2.0 mol) en 10 mL de CH_3CN anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Posteriormente, se adicionó BiCl_3 (20% mol) disuelto en CH_3CN anhidro (5 mL) manteniendo agitación constante a temperatura ambiente por 20 minutos. Finalmente, se agregó gota a gota una solución de *N*-vinil pirrolidona/formamida (2.0 mol) en 5 mL de CH_3CN . La reacción se dejó en agitación a condiciones de temperatura y presión ambiente, así como a atmósfera abierta durante 3 horas. Se realizó seguimiento y control de la reacción mediante cromatografía en capa fina (CCF) dentro del tiempo de reacción. Una vez finalizada,

el crudo de reacción se extrajo en un sistema agua y acetato de etilo (5 x 20 mL), donde la fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, posteriormente se concentró al vacío y el producto resultante se purificó empleando cromatografía en columna (Sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para finalmente obtener las *N*-cianometil tetrahidroquinolinas purificadas (**Figura 16**).

ESQUEMA 15

RUTA GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS *N*-CIANOMETIL TETRAHIDROQUINOLINAS (**2A-J**) VÍA REACCIÓN DE POVAROV CATIONICA “ONE-POT” DE TRES COMPONENTES

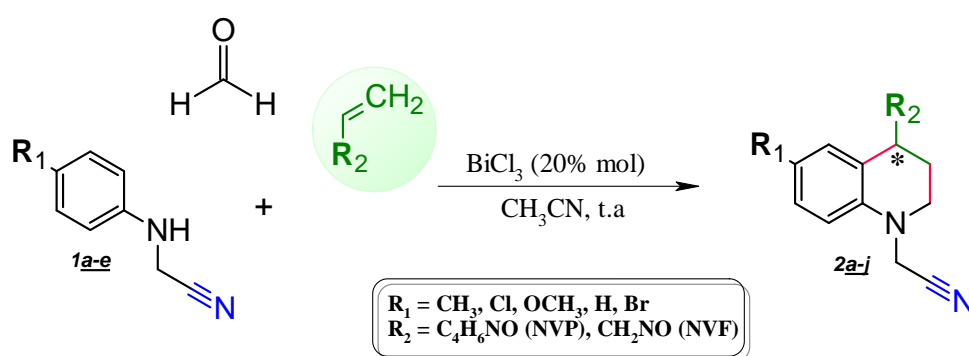
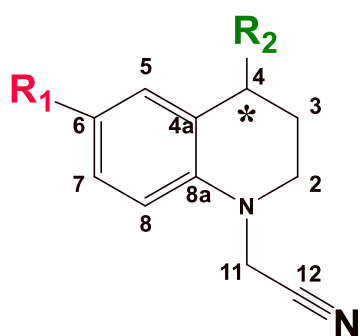


FIGURA 16

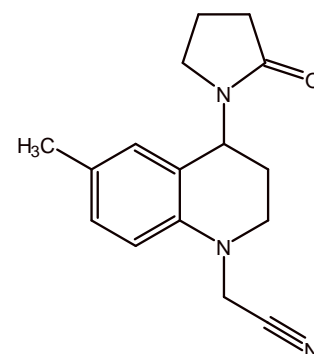
ESTRUCTURA DE LAS *N*-CIANOMETIL TETRAHIDROQUINOLINAS SINTETIZADAS (**2A-J**)



<i>Comp.</i>	R₁	R₂
<u>2a</u>	CH ₃	C ₄ H ₆ NO
<u>2b</u>	Cl	C ₄ H ₆ NO
<u>2c</u>	OCH ₃	C ₄ H ₆ NO
<u>2d</u>	H	C ₄ H ₆ NO
<u>2e</u>	Br	C ₄ H ₆ NO
<u>2f</u>	CH ₃	CH ₂ NO
<u>2g</u>	OCH ₃	CH ₂ NO
<u>2h</u>	H	CH ₂ NO
<u>2i</u>	Br	CH ₂ NO
<u>2j</u>	Cl	CH ₂ NO

6.2.1 *N*-cianometil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2a**)

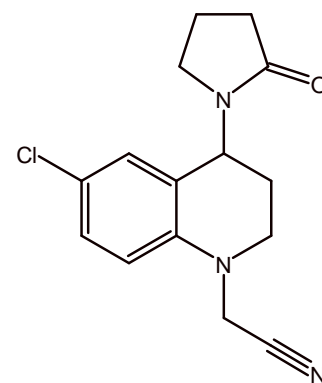
Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometilanilina preformada **1a**, 0.666 g (2.0 mol) de formaldehído y 0.684 g (1.50 mol) de *N*-vinil-2-pirrolidona (NVP), empleando 0,259 g (0.20 mol) de BiCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 1.0834 g de THQ **2a**; Aceite naranja; **Rto.** 98 %; **IR** (ATR): 2949.55, 2239.65,



1664.13, 1505.23, 1423.21, 1327.87, 1280.51, 1232.77, 915.35, 806.01, 728.73 cm⁻¹. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.88 – 2.04 (2H, m, 4'-H), 2.13 (2H, dd, *J* = 12.6, 4.0 Hz, 3-H), 2.21 (3H, s, 6-CH₃), 2.37 – 2.56 (2H, m, 3'-H), 3.07 (1H, ddd, *J* = 9.8, 8.2, 5.2 Hz, 5'-H_a), 3.18 – 3.28 (1H, m, 2-H_b), 3.18 – 3.28 (1H, m, 5'-H_b), 3.33 (1H, ddd, *J* = 11.3, 8.5, 3.8 Hz, 2-H_a), 4.12 (2H, s, 11-H), 5.32 – 5.40 (1H, m, 4-H), 6.60 (1H, t, *J* = 8.3 Hz, 8-H), 6.73 – 6.78 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 5-H), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 7-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.34 (4'-C), 20.46 (6-CH₃), 26.85 (3-C), 31.43 (3'-C), 40.48 (11-C), 43.96 (5'-C), 47.30 (4-C), 48.28 (2-C), 112.88 (8-C), 115.52 (4_a-C), 121.86 (12-C), 129.09 (5-C), 129.28 (6-C), 129.55 (7-C), 141.73 (8_a-C), 175.48 (2'-C). **ESI-EM** (*m/z*, %): 269.452 (100) [M]⁺, 184.305 (41.81) [M-C₄H₆NO]⁺, 238.696 (29.97) [2M]⁺, 560.738 (24.49) [2M+Na]⁺. *Anal. Calculado para* C₁₆H₁₉N₃O (269.35 g/mol): C, 71.35; H, 7.11; N, 15.60; O, 5.94.

6.2.2 6-cloro-*N*-cianometil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4 tetrahidroquinolina (**2b**)

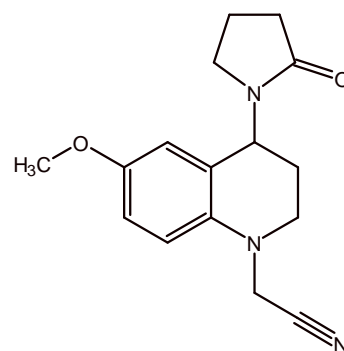
Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometilanilina preformada **1b**, 0.584 g (2 mol) de formaldehído y 0.600 g (1.50 mol) de *N*-vinil-2-pirrolidona (NVP), empleando 0.227 g (0.20 mol) de BiCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.7081 g de THQ **2b**; Aceite café; **Rto.** 73 %; **IR** (ATR): 2936.09, 2200.00, 1598.7, 1492.63, 1461.78, 1419.35, 1364.39, 1330.64, 1285.32,



1200.47, 1171.54, 1131.05, 1095.37, 1032.69, 871.667, 842.74, 806.09, 731.85, 698.105, 641.215, 599.753, 569.862, 536.114, 475.367 cm^{-1} . **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.95 – 2.13 (2H, m, 4'-H), 2.13 – 2.26 (2H, m, 3-H), 2.38 – 2.57 (2H, m, 3'-H), 3.11 (1H, ddd, $J = 9.6, 7.8, 5.5$ Hz, 5'-H_a), 3.20 – 3.33 (1H, m, 5'-H_b), 3.20 – 3.33 (1H, m, 2-H_b), 3.35 – 3.48 (1H, m, 2-H_a), 4.05 – 4.21 (2H, m, 11-H), 5.37 (1H, dd, $J = 8.8, 6.1$ Hz, 4-H), 6.62 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 8-H), 6.92 (1H, dd, $J = 2.6, 1.1$ Hz, 5-H), 7.16 (1H, ddd, $J = 8.8, 2.5, 0.8$ Hz, 7-H). **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.27(4'-C), 26.33 (3-C), 31.20 (3'-C), 40.30 (11-C), 43.61 (5'-C), 47.18 (4-C), 48.28 (2-C), 113.89 (8-C), 115.06 (4_a-C), 123.70 (12-C), 124.89 (5-C), 127.95 (6-C), 128.80 (7-C), 142.51 (8_a-C), 175.58 (2'-C). **ESI-EM** (m/z , %): 289.439 (100) $[\text{M}]^{+}$, 204.239 (12.07) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}]^{+}$, 578.660 (5.70) $[2\text{M}]^{+}$, 600.632 (18.13) $[2\text{M}+\text{Na}]^{+}$. *Anal. Calculado para* $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ (289.10 g/mol): C, 62.18; H, 5.57; Cl, 12.23; N, 14.50; O, 5.52.

6.2.3 *N*-cianometil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2c)

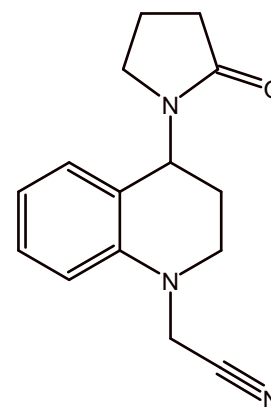
Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometilanilina preformada **1c**, 0.600 g (2.0 mol) de formaldehído y 0.617 g (1.50 mol) de *N*-vinil-2-pirrolidona (NVP), empleando 0.233 g (0.20 mol) de BiCl_3 en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 1.0028 g de THQ **2c**; Aceite café; **Rto.** 95 %; **IR** (ATR): 2947.02, 2838.05, 1666.82, 1501.47, 1424.86, 1243.22, 1045.72, 805.31, 735.14 cm^{-1} **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.84 – 2.01 (2H, m, 4'-H), 2.01 – 2.20 (2H, m, 3-H), 2.37 – 2.50 (2H, m, 3'-H), 3.07 (1H, ddd, $J = 9.6, 8.3, 5.0$ Hz, 5'-H_a), 3.13 – 3.38 (1H, m, 5'-H_b), 3.13 – 3.38 (2H, m, 2-H), 3.68 (3H, s, 6-OCH₃), 4.00 – 4.17 (2H, m, 11-H), 5.31 – 5.45 (1H, m, 4-H), 6.51 (1H, dd, $J = 3.0, 1.0$ Hz, 8-H), 6.63 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 5-H), 6.75 (1H, ddd, $J = 9.0, 3.0, 0.8$ Hz, 7-H). **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.29 (4'-C), 26.67 (3-C), 31.31 (3'-C), 40.82 (11-C), 43.69 (5'-C), 47.51 (4-C), 48.46 (2-C), 55.65 (6-OCH₃), 114.08 (8-C), 114.19 (4_a-C),



114.22 (12-C), 115.53 (5-C), 123.54 (6-C), 138.08 (7-C), 153.45 (8_a-C), 175.50 (2'-C). **ESI-EM** (*m/z*, %): 285.480 (100) [M]⁺, 570.519 (98.64) [2M]⁺, 200.272 (200.272) [M-C₄H₆NO]⁺. *Anal. Calculado para C₁₆H₁₉N₃O₂* (285.15 g/mol): C, 67.35; H, 6.71; N, 14.73; O, 11.21

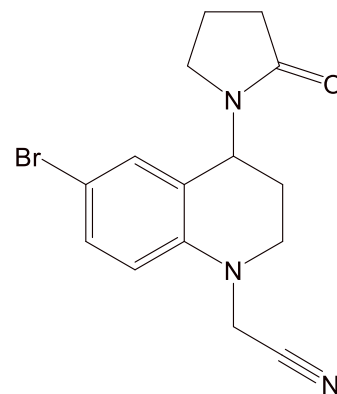
6.2.4 *N*-cianometil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2d**)

Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometilanilina preformada **1d**, 0.737 g (2.0 mol) de formaldehído y 0.757 g (1.50 mol) de *N*-vinil-2-pirrolidona (NVP), empleando 0,286 g (0.20 mol) de BiCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.9504 g de THQ **2d**; Sólido naranja; **p.f.**: 103-106 °C; **Rto.** 82 %; **IR** (ATR): 2941.78, 2245.32, 1640.45, 1495.19, 1424.78, 1237.50, 1096.41, 1005.59, 916.23, 732.27 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.70 – 1.93 (2H, m, 4'-H), 1.93 – 2.12 (2H, m, 3-H), 2.26 – 2.42 (2H, m, 3'-H), 2.94 (1H, ddd, *J* = 9.7, 8.3, 5.2 Hz, 5'-H_a), 3.05 – 3.20 (2H, m, 5'-H_b y 2-H), 3.26 (1H, ddd, *J* = 11.1, 8.8, 3.8 Hz, 2-H), 3.92 – 4.11 (2H, m, 11-H), 5.26 (1H, dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 4-H), 6.56 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 8-H), 6.69 (1H, td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 5-H), 6.82 (1H, dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 7-H), 7.07 (1H, ddt, *J* = 9.0, 7.3, 1.1 Hz, 6-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.26 (4'-C), 26.59 (3-C), 31.35 (3'-C), 40.21 (11-C), 43.89 (5'-C), 47.41 (4-C), 48.18 (2-C), 112.61 (8-C), 115.44 (4_a-C), 119.77(12-C), 121.72 (5-C), 128.48 (6-C), 128.95 (7-C), 143.90 (8_a-C), 175.69 (2'-C). **ESI-EM** (*m/z*, %): 170.294 (7.27) [M-C₄H₆NO]⁺, 255.415 (22.11) [M]⁺, 278.655 (1.42) [M+Na]⁺, 510.645 (14.90) [2M]⁺, 532.713 (100) [2M+Na]⁺. *Anal. Calculado para C₁₅H₁₇N₃O* (255.14 g/mol): C, 70.56; H, 6.71; N, 16.46; O, 6.27.



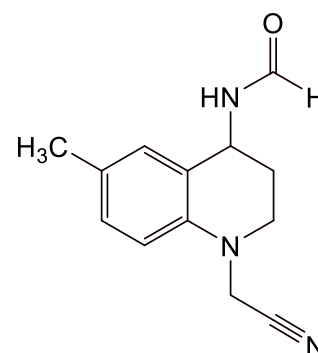
6.2.5 6-bromo-N-cianometil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2e)

Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometilnilina preformada **1e**, 0.461 g (2.0 mol) de formaldehído y 0.474 g (1.50 mol) de *N*-vinil-2-pirrolidona (NVP), empleando 0,179 g (0.20 mol) de BiCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.8836 g de THQ **2e**; Aceite naranja; **Rto.** 93 %; **IR** (ATR): 2956.76, 2238.85, 1664.13, 1491.36, 1418.57, 1329.25, 873.14, 802.17, 731.05 cm⁻¹. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.87 – 2.05 (2H, m, 4'-H), 2.05 – 2.18 (2H, m, 3-H), 2.32 – 2.53 (2H, m, 3'-H), 3.05 (1H, ddd, *J* = 9.7, 7.9, 5.3 Hz, 5'-H_a), 3.21 (2H, dddd, 5'-H_b y 2-H_b), 3.29 – 3.41 (1H, m, 2-H_a), 4.01 – 4.19 (2H, m, 11-H), 5.31 (1H, dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 4-H), 6.53 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 8-H), 6.98 (1H, dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 5-H), 7.23 (1H, ddd, *J* = 8.8, 2.4, 0.8 Hz, 7-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 17.83 (4'-C), 25.79 (3-C), 30.77 (3'-C), 39.75 (11-C), 43.11 (5'-C), 46.69 (4-C), 47.77 (2-C), 111.41 (8-C), 113.90 (4_a-C), 114.77 (12-C), 123.65 (5-C), 130.16 (6-C), 131.19 (7-C), 142.61 (8_a-C), 175.14 (2'-C). **ESI-EM** (*m/z*, %): 335.535 (100) [M]⁺, 250.289 (20.08) [M - C₄H₆NO]⁺. *Anal. Calculado para* C₁₅H₁₆BrN₃O (333.05 g/mol): C, 53.91; H, 4.83; Br, 23.91; N, 12.57; O, 4.79.



6.2.6 N-(1-(cianometil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)formamida (2f)

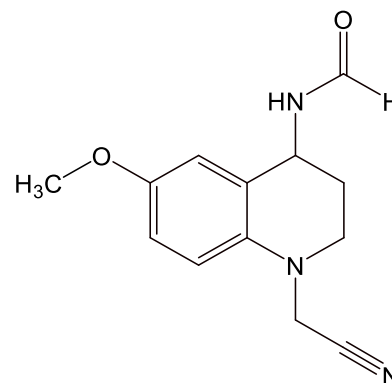
Empleando 0.600 g (1 mol) de la *N*-cianometilnilina preformada **1a**, 0.667 g (2.0 mol) de formaldehído y 0.447 g (1.50 mol) de *N*-vinil formamida (NVF), empleando 0,259 g (0.20 mol) de BiCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.8253g de THQ **2f**; Sólido naranja; **p.f.** 140-142 °C; **Rto.** 87%; **IR** (ATR): 3260.67, 3037.99, 2999.33, 2869.83, 1649.75, 1614.83, 1507.03, 1391.14, 1320.59, 1224.04, 1044.74, 824.04, 804.87, 621.73 cm⁻¹. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.09 –



2.22 (2H, m, 3-H), 2.24 (3H, s, 6-CH₃), 3.14 – 3.36 (2H, m, 2-H), 4.01 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, 11-H_b), 4.31 (1H, d, $J = 18.2$ Hz, 11-H_a), 5.14 (1H, dt, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 4-H), 6.05 (1H, s, NH), 6.62 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 8-H_{Ar}), 7.01 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, 5-H_{Ar}), 7.05 (1H, dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 7-H_{Ar}), 8.15 (1H, t, $J = 1.4$ Hz, 2'-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20.35 (6-CH₃), 28.57 (3-C), 40.44 (11-C), 44.39 (4-C), 46.23 (2-C), 112.86 (8-C), 115.53 (4_a-C), 123.13 (12-C), 129.47 (6-C), 130.20 (5-C), 130.77 (7-C), 141.05 (8_a-C), 160.25 (2'-C). **ESI-EM** (m/z , %): 229.378 (100) [M]⁺, 184.347 (54.60) [M-CH₂NO]⁺. *Anal. Calculado para C₁₃H₁₅N₃O* (229.28 g/mol): C, 68.10; H, 6.59; N, 18.33; O, 6.98.

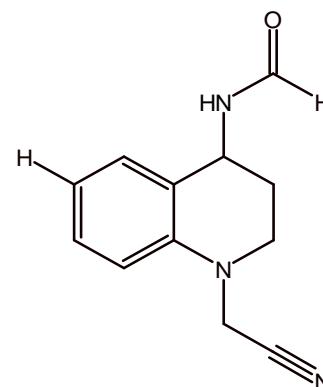
6.2.7 *N*-(1-(cianometil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)formamida (2g)

Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometilanilina preformada **1c**, 0.600 g (2.0 mol) de formaldehído y 0.402 g (1.50 mol) de *N*-vinil formamida (NVF), empleando 0,233 g (0.20 mol) de BiCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.7622 g de THQ **2g**; Aceite café; **Rto.** 84%; **IR** (ATR): 3313.95, 2929.55, 2861.58, 2242.73, 1656.53, 1513.00, 1435.34, 1323.03, 1249.22, 1183.40, 1010.26, 939.25, 810.31, 730.50 cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.07 – 2.24 (2H, m, 3-H), 3.19 (2H, m, 2-H), 3.73 (3H, s, CH₃), 4.00 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, 11-H_b), 4.28 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, 11-H_a), 5.15 (1H, dt, $J = 8.7, 5.0$ Hz, 4-H), 6.14 (1H, s, NH), 6.66 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 8-H_{Ar}), 6.78 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, 5-H_{Ar}), 6.82 (1H, dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 7-H_{Ar}), 8.15 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, 2'-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28.63 (3-C), 40.75 (11-C), 44.48 (4-C), 46.34 (2-C), 55.71 (6-OCH₃), 114.17 (8-C), 115.14 (4_a-C), 115.27 (6-C), 115.45 (12-C), 124.50 (5-C), 137.29 (7-C), 153.39 (8_a-C), 160.23 (2'-C). **ESI-EM** (m/z , %): 245.399 (100) [M]⁺, 246.372 (16.24) [M+H]⁺, 200.343 (24.13) [M-CH₂NO]⁺. *Anal. Calculado para C₁₃H₁₅N₃O₂* (245.28 g/mol): C, 63.66; H, 6.16; N, 17.13; O, 13.05.



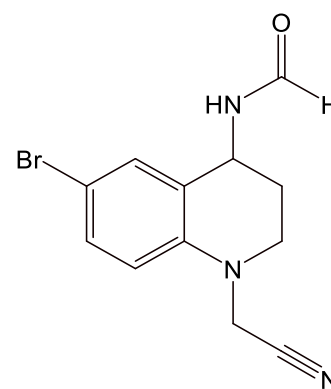
6.2.8 *N*-(1-(cianometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)formamida (**2h**)

Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometilnilina preformada **1d**, 0.737 g (2.0 mol) de formaldehído y 0.494 g (1.50 mol) de *N*-vinil formamida (NVF), empleando 0,286 g (0.20 mol) de BiCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.4105 g de THQ **2h**; Sólido amarillo; **p.f.**: 152-154 °C; **Rto.** 42%; **IR** (ATR): 3206.36, 3041.41, 2954.17, 2877.75, 1670.12, 1548.51, 1434.50, 1353.07, 1279.68, 1117.59, 920.96, 749.88 cm⁻¹. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.13 – 2.22 (2H, m, 3-H), 3.19 – 3.33 (2H, m, 2-H), 4.04 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, 11-H_b), 4.33 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, 11-H_a), 5.18 (1H, dt, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 4-H), 6.07 (1H, s, NH), 6.70 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 8-H_{Ar}), 6.80 – 7.00 (2H, m, 5-H_{Ar} y 7-H_{Ar}), 7.17 – 7.25 (1H, m, 6-H_{Ar}), 8.16 (1H, t, *J* = 1.4 Hz, 2'-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28.06 (3-C), 39.92 (11-C), 44.15 (4-C), 45.86 (2-C), 112.31 (8-C), 115.16 (4_a-C), 119.65 (12-C), 122.79 (5-C), 129.34 (6-C), 129.96 (7-C), 143.00 (8_a-C), 159.97 (2'-C). *Anal. Calculado para* C₁₂H₁₃N₃O (215.26 g/mol): C, 66.96; H, 6.09; N, 19.52; O, 7.43.



6.2.9 *N*-(6-bromo-1-(cianometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)formamida (**2i**)

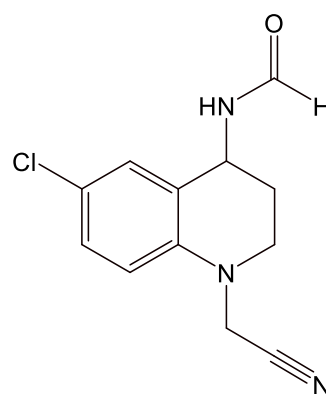
Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometilnilina preformada **1e**, 0.461 g (2.0 mol) de formaldehído y 0.309 g (1.50 mol) de *N*-vinil formamida (NVF), empleando 0,179 g (0.20 mol) de BiCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.7107 g de THQ **2i**; Sólido naranja; **p.f.**: 148-150°C; **Rto.** 85%; **IR** (ATR): 3254.24, 3035.99, 2928.57, 2910.74, 1650.64, 1593.22, 1492.57, 1388.89, 1275.32, 1173.92, 1017.07, 978.41, 850.91, 785.94 cm⁻¹. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.09 – 2.25 (2H, m, 3-H), 3.22 – 3.37 (2H, m, 2-H), 4.05 (1H, d, *J* = 18.1 Hz,



11-H_b), 4.29 (1H, d, $J = 18.1$ Hz, 11-H_a), 5.14 – 5.23 (1H, m, 4-H), 5.97 (1H, s, NH), 6.59 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, 8-H_{Ar}), 7.33 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 5-H_{Ar}), 7.35 (1H, dd, $J = 2.4, 0.5$ Hz, 7-H_{Ar}), 8.21 – 8.23 (1H, m, 2'-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28.18 (3-C), 40.14 (11-C), 44.05 (4-C), 46.22 (2-C), 111.89 (8-C), 114.21 (4_a-C), 114.94 (12-C), 125.09 (6-C), 132.25 (5-C), 132.48 (7-C), 142.26 (8_a-C), 160.17 (2'-C). *Anal. Calculado para* C₁₂H₁₂BrN₃O (294.15 g/mol): C, 49.00; H, 4.11; Br, 27.16; N, 14.29; O, 5.44.

6.2.10 *N*-(6-cloro-1-(cianometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)formamida (**2j**)

Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometilanilina preformada **1b**, 0.585 g (2.0 mol) de formaldehído y 0.384 g (1.50 mol) de *N*-vinil formamida (NVF), empleando 0,227 g (0.20 mol) de BiCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, no se obtuvo la THQ **2j**; **Rto.** N.R (No reaccionó); *Anal. Calculado para* C₁₂H₁₂ClN₃O (294.70 g/mol): C, 57.72; H, 4.84; Cl, 14.20; N, 16.83; O, 6.41.



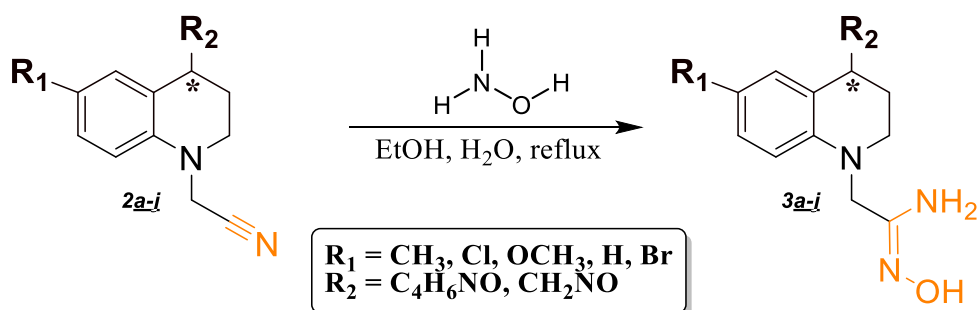
6.3 Obtención de los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima (**3a-j**), a partir de las tetrahydroquinolinas precursoras **2a-j**.

Metodología General (Esquema 16)

Las *N*-cianometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **2a-j** (1.0 mol) se disolvieron en 15 mL de etanol (EtOH) y la mezcla se mantuvo en agitación durante 10 minutos. Posteriormente, se adicionó hidroxilamina (NH₂OH) al 50% en disolución acuosa (3.0 mol) y se sometió a reflujo y agitación vigorosa. La reacción se dejó en agitación durante 4 horas, se realizó seguimiento y control mediante cromatografía en capa fina (CCF) dentro del tiempo de reacción.

ESQUEMA 16

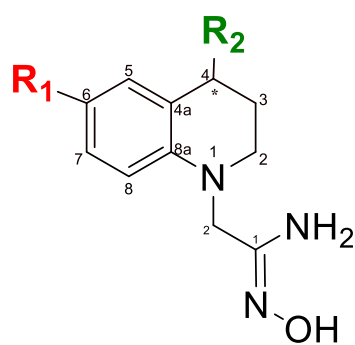
RUTA GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS NUEVOS DERIVADOS TETRAHIDROQUINOLÍNICOS *N*-AMIDOXIMA(3A-J)



Finalizada la reacción, el crudo se extrajo en un sistema agua y acetato de etilo (5 x 20 mL), donde la fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro; posteriormente se concentró al vacío y el producto resultante se purificó empleando cromatografía en columna (Sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para finalmente obtener los nuevos derivados tetrahidroquinolínicos *N*-amidoxima.

FIGURA 17

ESTRUCTURA DE LOS NUEVOS DERIVADOS TETRAHIDROQUINOLÍNICOS *N*-AMIDOXIMA SINTETIZADOS



<i>Comp.</i>	R₁	R₂
<u>3a</u>	CH ₃	C ₄ H ₆ NO
<u>3b</u>	Cl	C ₄ H ₆ NO
<u>3c</u>	OCH ₃	C ₄ H ₆ NO
<u>3d</u>	H	C ₄ H ₆ NO
<u>3e</u>	Br	C ₄ H ₆ NO
<u>3f</u>	CH ₃	CH ₂ NO
<u>3g</u>	OCH ₃	CH ₂ NO
<u>3h</u>	H	CH ₂ NO
<u>3i</u>	Br	CH ₂ NO
<u>3j</u>	Cl	CH ₂ NO

6.3.1 *N'*-hidroxi-2-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3a)

Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometil tetrahydroquinolina preformada **2a**, 0.365 mL (3.00 mol) de hidroxilamina al 50% en disolución acuosa y 20 mL de etanol (EtOH) como solvente a condiciones de reflujo, se obtuvieron 0.6197 g del nuevo derivado THQ/AMX **3a**; Sólido café; **p.f.**:

175-177 °C; **Rto.** 92 %; **IR (ATR):** 3474.25, 3327.30, 3159.54,

2889.19, 1663.38, 1510.65, 1428.83, 1286.59, 1186.09, 945.94, 883.97, 796.56 cm⁻¹. **¹H NMR**

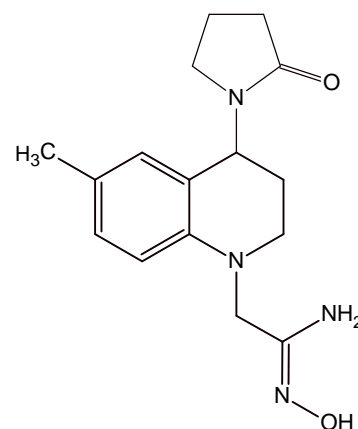
(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.91 – 2.19 (4H, m, 4'H y 3-H), 2.20 (3H, s, 6-CH₃), 2.40 – 2.58 (2H, m, 3'-H), 3.17 (1H, ddd, *J* = 9.7, 8.1, 5.3 Hz, 5'-H_a), 3.22 – 3.35 (2H, m, 5'H_b y 2-H_b),

3.36 – 3.45 (1H, m, 2-H_a), 3.68 – 3.84 (2H, dd, *J* = 18,2 Hz, 2_{Amx}-H_a y 2_{Amx}-H_b), 5.31 (1H, dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 4-H), 5.85 – 5.98 (2H, s, NH₂), 6.43 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 8-H), 6.64 (1H, s, OH),

6.66 – 6.74 (1H, m, 5-H), 6.94 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 7-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.40 (4'-C), 20.45 (6-CH₃), 27.30 (3-C), 31.57 (3'-C), 44.35 (5'-C), 48.07 (4-C), 49.34 (2-C), 57.23 (2_{Amx}-C), 112.69 (8-C), 120.43 (4_a-C), 127.99 (6-C), 128.51 (5-C), 129.57 (7-C),

143.49 (8_a-C), 173.53 (1_{Amx}-C), 175.66 (2'-C). **ESI-EM** (*m/z*, %): 287.486 (100) [M-CH₃]⁺, 302.554 (3.32) [M]⁺, 309.586 (28.50) [(M-CH₃)+Na]⁺. *Anal. Calculado para* C₁₆H₂₂N₄O₂

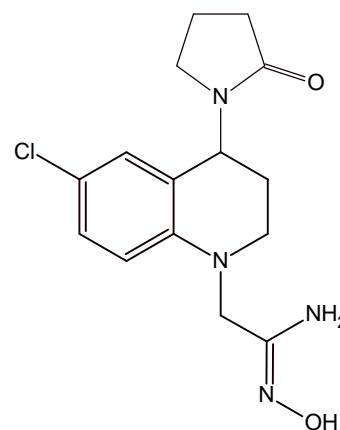
(302.38 g/mol): C, 63.55; H, 7.33; N, 18.53; O, 10.58.



6.3.2 *N'*-hidroxi-2-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3b)

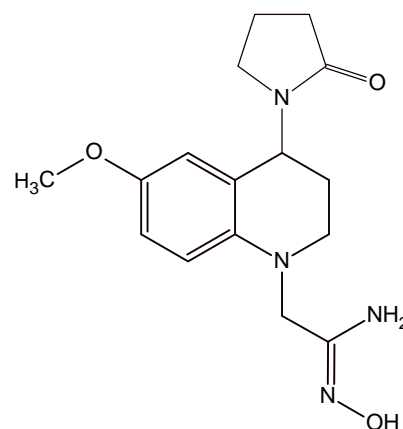
Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometil tetrahydroquinolina preformada **2b**, 0.339 mL (3.00 mol) de hidroxilamina al 50% en disolución acuosa y 20 mL de etanol (EtOH) como solvente a condiciones de reflujo, se obtuvieron 0.4479 g del nuevo derivado THQ/AMX

3b; Sólido naranja; **p.f.**: 168-170 °C; Rto. 67 %; **IR(ATR)**: 3456.86, 3337.88, 2956.28, 2924.76, 2856.75, 1727.56, 1665.27, 1596.49, 1499.99, 1459.17, 1420.12, 1284.96, 1251.54, 1181.85, 946.86, 795.74 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.01 – 2.22 (4H, m, 4'-H y 3-H), 2.45 – 2.59 (2H, m, 3'-H), 3.15 – 3.23 (1H, m, 5'-H_a), 3.24 – 3.37 (2H, m, 5'-H_b y 2-H_b), 3.37 – 3.48 (1H, m, 2-H_a), 3.90 (2H, s, 2_{amx}-H), 4.79 (2H, s, NH₂), 5.37 (1H, dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 4-H), 6.70 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 8-H), 6.87 (1H, dd, *J* = 2.5, 1.1 Hz, 5-H), 7.09 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 7-H), 8.03 (1H, s, OH). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.41 (4'-C), 26.60 (3-C), 31.41 (3'-C), 43.78 (5'-C), 47.87 (4-C), 48.36 (2-C), 52.16 (2_{Amx}-C), 113.73 (8-C), 122.43 (4_a-C), 123.16 (6-C), 127.40 (5-C), 128.81 (7-C), 129.90 (8_a-C), 144.90 (1_{Amx}-C), 175.76 (2'-C). **ESI-EM** (*m/z*, %): 322.610 (100) [M]⁺, 288.552 (14.41) [M-Cl]⁺. *Anal. Calculado para C₁₅H₁₉ClN₄O₂* (322.79 g/mol): C, 55.81; H, 5.93; Cl, 10.98; N, 17.36; O, 9.91.



6.3.3 *N'*-hidroxi-2-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3c)

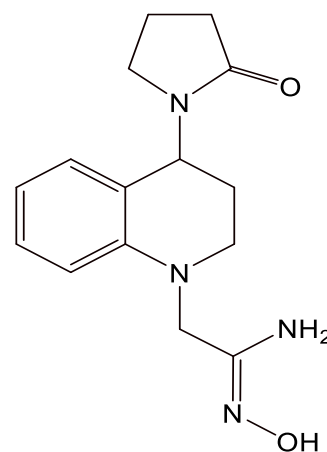
Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometil tetrahydroquinolina preformada **2c**, 0.345 mL (3.00 mol) de hidroxilamina al 50% en disolución acuosa y 20 mL de etanol (EtOH) como solvente a condiciones de reflujo, se obtuvieron 0.6159 g del nuevo derivado THQ/AMX **3c**; Aceite café; **Rto.** 92 %; **IR (ATR)**: 3236.09, 2925.42, 1663.10, 1507.02, 1238.62, 1036.91, 923.14, 815.21, 718.09 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.93 – 2.13 (4H, m, 4'-H y 3-H), 2.39 – 2.52 (2H, m, 3'-H), 3.16 (1H, dd, *J* = 8.1, 5.2 Hz, 5'-H_a), 3.20 – 3.31 (2H, m, 5'-H_b y 2-H_b), 3.31 – 3.41 (1H, m, 2-H_a), 3.60 – 3.77 (5H, m,



6-CH₃ y 2_{amx}-H), 4.83 (2H, s, NH₂), 5.33 (1H, dd, $J = 8.9, 5.9$ Hz, 4-H), 6.30 (1H, s, OH), 6.43 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 8-H), 6.47 (1H, dd, $J = 3.0, 1.0$ Hz, 5-H), 6.69 (1H, dt, $J = 2.6, 1.2$ Hz, 7-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.32 (4'-C), 27.10 (3-C), 31.40 (3'-C), 43.92 (5'-C), 48.07 (4-C), 49.51 (2-C), 55.77 (2_{Amx}-C), 57.64 (6-OCH₃), 113.65 (6-C), 113.90 (5-C), 114.15 (7-C), 122.04 (8-C), 140.13 (4_a-C), 152.65 (8_a-C), 173.67 (1_{Amx}-C), 175.62 (2'-C). **ESI-EM** (m/z , %): 303.546 (100) [M-CH₃]⁺, 318.625 (5.51) [M]⁺, 341.623 (2.86) [M+Na]⁺, 606.680 (43.56) [2M-CH₃]⁺. *Anal. Calculado para* C₁₆H₂₂N₄O₃ (318.17 g/mol): C, 60.36; H, 6.97; N, 17.60; O, 15.08.

6.3.4 *N'*-hidroxi-2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (**3d**)

Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometil tetrahidroquinolina preformada **2d**, 0.385 mL (3.00 mol) de hidroxilamina al 50% en disolución acuosa y 20 mL de etanol (EtOH) como solvente a condiciones de reflujo, se obtuvieron 0.4947 g del nuevo derivado THQ/AMX **3d**; Sólido blanco; **p.f.**:



160-163 °C; **Rto.** 73 %; **IR (ATR):** 3356.42, 2983.41, 2909.94, 1734.59, 1666.05, 1503.20, 1238.41, 1042.98, 918.39, 749.87 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.06 (4H, m, 4'H y 3-H), 2.52 (2H, t, $J = 8.1$ Hz, 3'-H), 3.12 – 3.22 (1H, m, 5'-H_a), 3.29 (2H, dt, $J = 15.8, 6.9$ Hz, 5'H_b y 2-H_b), 3.41 (1H, q, $J = 6.4$ Hz, 2-H_a), 3.87 – 4.00 (2H, m, 2_{Amx}-H_a y 2_{Amx}-H_b), 4.83 (2H, s, NH₂), 5.42 (1H, dd, $J = 9.0, 5.7$ Hz, 4-H), 6.75 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, 8-H), 6.79 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 5-H), 6.93 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, 7-H), 7.16 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, 6-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.30 (4'-C), 26.72 (3-C), 31.44 (3'-C), 43.84 (5'-C), 47.92 (4-C), 48.06 (2-C), 51.89 (2_{Amx}-C), 112.33 (8-C), 120.58 (4_a-C), 127.94 (6-C), 128.81 (5-C), 128.89 (7-C), 130.89 (8_a-C), 167.78 (1_{Amx}-C), 175.57 (2'-C). **ESI-EM**

(m/z , %): 288.504 (56.56) $[M]^{++}$, 310.591(1.10) $[M+Na]^+$, 390.739 (100) $[M-H+(M-H-C_4H_6NO)]^+$, 577.720 (1.77) $[2M]^+$. *Anal. Calculado para* $C_{15}H_{20}N_4O_2$ (288.16 g/mol): C, 62.48; H, 6.99; N, 19.43; O, 11.10.

6.3.5 *N'*-hidroxi-2-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (**3e**)

Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometil tetrahydroquinolina preformada **2e**, 0.295 mL (3.00 mol) de hidroxilamina al 50% en disolución acuosa y 20 mL de etanol (EtOH) como solvente a condiciones de reflujo, se obtuvieron 0.5869 g del nuevo derivado THQ/AMX **3e**; Sólido blanco; **p.f.**

179-181 °C; **Rto.** 89 %; **IR (ATR):** 3448.68, 3333.92, 3173.78,

2933.58, 2891.34, 1666.64, 1593.50, 1500.67, 1428.18, 1285.16, 948.32, 887.97, 793.76 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.80 – 2.10 (4H, m, 4'-H y 3-H), 2.24 – 2.43 (2H, m, 3'-H), 2.98 (1H, ddd, $J = 9.4, 8.0, 5.4$ Hz, 5'-H_a), 3.25 (1H, ddd, $J = 9.4, 7.8, 6.5$ Hz, 5'-H_b), 3.29 – 3.40 (1H, m, 2-H), 3.47 (1H, ddd, $J = 11.8, 10.1, 3.4$ Hz, 2-H), 3.78 (2H, t, $J = 16.1$ Hz, 2_{Amx}-H), 5.10 (1H, dd, $J = 9.9, 5.3$ Hz, 4-H), 5.37 (2H, s, NH₂), 6.65 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 8-H),

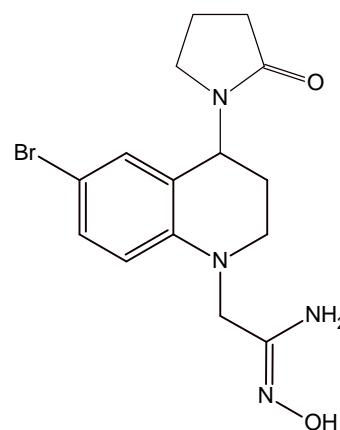
6.77 (1H, dd, $J = 2.5, 1.1$ Hz, 5-H), 7.14 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 7-H), 9.06 (1H, s, OH). **¹³C**

RMN (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 18.34 (4'-C), 26.08 (3-C), 31.14 (3'-C), 43.25 (5'-C), 47.59 (4-C), 48.34 (2-C), 51.57 (2_{Amx}-C), 107.32 (6-C), 114.42 (8-C), 122.64 (4_a-C), 128.88 (5-C),

130.90 (7-C), 145.88 (8_a-C), 150.00 (1_{Amx}-C), 174.99 (2'-C). **ESI-EM** (m/z , %): 368.558 (100)

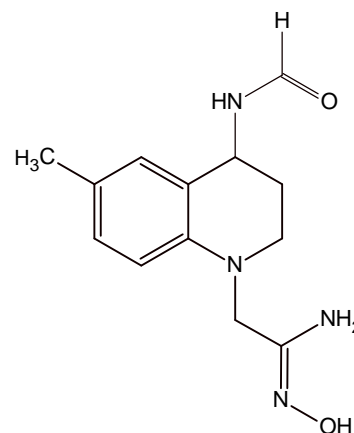
$[M]^{++}$, 390.756 (35.37) $[M+Na]^+$, 418.803 (65.09) $[M+2Na]^+$. *Anal. Calculado para*

$C_{15}H_{19}BrN_4O_2$ (366.07 g/mol): C, 49.06; H, 5.22; Br, 21.76; N, 15.26; O, 8.7.



6.3.6 *N'*-hidroxi-2-(4-formamido-6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (**3f**)

Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometil tetrahydroquinolina preformada **2f**, 0.393 mL (3.00 mol) de hidroxilamina al 50% en disolución acuosa y 20 mL de etanol (EtOH) como solvente a condiciones de reflujo, se obtuvieron 0.6383 g del nuevo derivado THQ/AMX **3f**; Sólido blanco; **p.f.**: 153-155 °C; **Rto.** 93 %; **IR (ATR)**: 3472.20, 3296.71, 2920.66, 1645.94, 1520.59, 1382.71, 1219.75, 993.16, 615.181 cm⁻¹. **¹H**

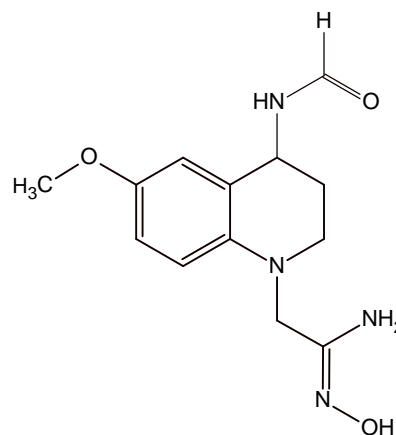


NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.73 – 1.91 (1H, m, 3-H_a), 1.95 (1H, m, 3-H_b), 2.06 – 2.20 (3H, m, CH₃), 3.20 – 3.38 (2H, m, 2-H), 3.75 (2H, p, $J = 16.0$ Hz, 2_{Amx}-H), 4.94 (1H, q, $J = 6.3$ Hz, 4-H), 5.31 (2H, s, NH₂), 6.67 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 8-H_{Ar}), 6.83 (2H, m, 5-H_{Ar} y 7-H_{Ar}), 8.06 (1H, s, 2'-H), 8.39 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, N-H), 9.05 (1H, s, OH). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 19.98 (6-CH₃), 28.52 (3-C), 43.48 (4-C), 46.20 (2-C), 51.68 (2_{Amx}-C), 111.98 (8-C), 121.99 (4_a-C), 124.44 (6-C), 128.64 (5-C), 128.96 (7-C), 143.51 (8_a-C), 150.45 (1_{Amx}-C), 160.13 (2'-C). **ESI-EM** (m/z , %): 262.473 (100.00) [M]⁺, 263.448 (19.03) [M+H]⁺, 217.333 (8.23) [M-(CH₂NO)]⁺. *Anal. Calculado para* C₁₃H₁₈N₄O₂ (262.31g/mol): C, 59.53; H, 6.92; N, 21.36; O, 12.20

6.3.7 *N'*-hidroxi-2-(4-formamido-6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (**3g**)

Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometil tetrahydroquinolina preformada **2g**, 0.368 mL (3.00 mol) de hidroxilamina al 50% en disolución acuosa y 20 mL de etanol (EtOH) como solvente a condiciones de reflujo, se obtuvieron 0.5650 g del nuevo derivado THQ/AMX **3g**; Sólido café; **p.f.**: 125-127 °C; **Rto.** 83 %; **IR (ATR)**: 3563.80, 3300.57, 3187.75, 3037.33, 2924.52, 1645.94, 1508.06, 1382.71, 1282.43, 1069.33, 804.17, 723.17 cm⁻¹. **¹H NMR** (400

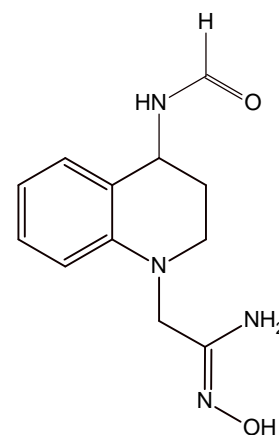
MHz, DMSO) δ (ppm): 1.73 – 2.12 (2H, m, 3-H), 3.15 – 3.48 (3H, m, 2-H y 2_{Amx} -H_b), 3.54 – 3.69 (3H, m, CH₃), 3.70 – 3.84 (1H, m, 2_{Amx} -H_a), 4.88 – 5.04 (1H, m, 4-H), 5.16 – 5.52 (2H, m, NH₂), 6.51 – 6.84 (3H, m, 8-H_{Ar}, 5-H_{Ar} y 7-H_{Ar}), 7.97 – 8.22 (1H, m, 2'-H), 8.35 – 8.50 (1H, m, N-H), 8.87 – 9.19 (1H, m, OH). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO) δ



(ppm): 29.03 (3-C), 44.17 (4-C), 46.79 (2-C), 52.56 (2_{Amx} -C), 55.82 (6-OCH₃), 113.60 (6-C), 114.43 (5-C), 114.49 (7-C), 123.84 (8-C), 140.61 (4_a-C), 151.04 (8_a-C), 151.20 (1_{Amx}-C), 160.71 (2'-C). **ESI-EM** (*m/z*, %): 278.506 (100.00) [M]⁺, 279.498 (16.11) [M+H]⁺, 233.375 (7.14) [M-(CH₂NO)]⁺, 247.511 (0.67) [M-(CH₃O)]⁺. *Anal. Calculado para C₁₃H₁₈N₄O₃* (278.3 g/mol): C, 56.10; H, 6.52; N, 20.13; O, 17.25.

6.3.8 *N'*-hidroxi-2-(4-formamido-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (**3h**)

Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometil tetrahydroquinolina preformada **3h**, 0.493 mL (3.00 mol) de hidroxilamina al 50% en disolución acuosa y 20 mL de etanol (EtOH) como solvente a condiciones de reflujo, se obtuvieron 0.3322 g del nuevo derivado THQ/AMX **3h**; Aceite naranja; **Rto.** 48%; **IR (ATR):**

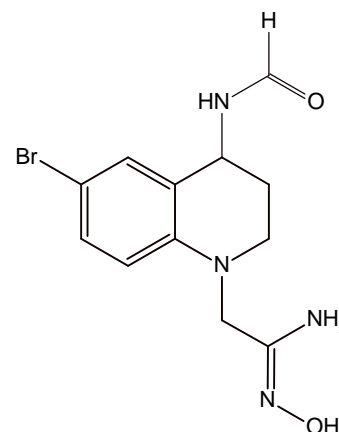


3446.17, 3370.96, 3283.21, 2869.55, 1658.48, 1508.06, 1382.71, 1194.68, 1094.40, 750.17, 520.68 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.58 – 1.96 (2H, m, 3-H), 3.05 – 3.20 (2H, m, 2-H), 3.74 (2H, m, 2_{Amx} -H), 4.86 – 5.02 (1H, m, 4-H), 5.18 – 5.32 (2H, m, NH₂), 6.52 (1H, m, 8-H_{Ar}), 6.69 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 6-H_{Ar}), 6.96 (1H, q, *J* = 8.0 Hz, 7-H_{Ar}), 7.07 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 5-H_{Ar}), 8.01 (1H, s, 2'-H), 8.33 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, N-H), 9.00 (1H, s, OH). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 28.23 (3-C), 43.54 (4-C), 46.16 (2-C), 51.46 (2_{Amx} -C), 111.67 (8-C), 121.95 (4_a-C), 128.13 (6-C), 128.45 (5-C), 128.84 (7-C),

145.54 (8_a-C), 150.28 (1_{Amx}-C), 160.15 (2'-C). **ESI-EM** (*m/z*, %): 203.341 (78.31) [M-(CH₂NO)]⁺, 188.335 (100.00) [M-(CH₂NO)-OH]⁺. *Anal. Calculado para* C₁₂H₁₆N₄O₂ (248.29 g/mol): C, 58.05; H, 6.50; N, 22.57; O, 12.89.

6.3.9 *N'*-hidroxi-2-(6-bromo-4-formamido-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3i)

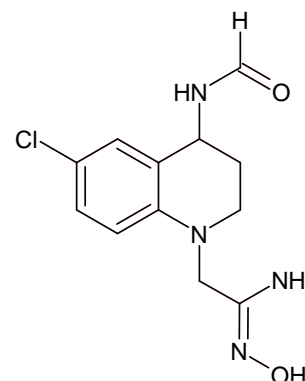
Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometil tetrahydroquinolina preformada **2d**, 0.361 mL (3.00 mol) de hidroxilamina al 50% en disolución acuosa y 20 mL de etanol (EtOH) como solvente a condiciones de reflujo, se obtuvieron 0.6374 g del nuevo derivado THQ/AMX **3d**; Aceite café; **Rto.** 53 %; **IR (ATR):** 3339.14, 3188.72, 2925.48, 1658.48, 1495.52,



1382.71, 1257.36, 1069.33, 817.67, 507.18 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.44 (1H, m, 3-H_a), 2.61 (1H, m, 3-H_b), 3.48 – 3.56 (2H, m, 2-H), 4.65 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, 4-H), 4.80 (2H, dd, *J* = 7.6, 5.8 Hz, 2_{Amx}-H), 5.30 (2H, s, NH₂), 6.58 – 6.65 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, 8-H_{Ar}), 7.24 – 7.35 (2H, m, 5-H_{Ar} y 7-H_{Ar}), 7.41 (1H, t, *J* = 5.8 Hz, N-H), 8.12 (1H, dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 2'-H), 9.68 (1H, s, OH). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28.01 (3-C), 46.96 (4-C), 47.79 (2-C), 55.17 (2_{Amx}-C), 110.43 (8-C), 115.07 (4_a-C), 116.71 (6-C), 132.27(5-C), 132.42 (7-C), 145.25 (8_a-C), 149.31 (1_{Amx}-C), 162.29 (2'-C). *Anal. Calculado para* C₁₂H₁₅BrN₄O₂ (327.18 g/mol): C, 44.05; H, 4.62; Br, 24.42; N, 17.12; O, 9.78.

6.3.10 *N'*-hidroxi-2-(6-cloro-4-formamido-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3j)

Empleando 0.600 g (1.00 mol) de la *N*-cianometil tetrahydroquinolina preformada **2j**, 0.394 mL (3.00 mol) de hidroxilamina al 50% en disolución acuosa y 20 mL de etanol (EtOH)



como solvente a condiciones de reflujo, no se obtuvo el nuevo derivado THQ/AMX **3j**; **Rto.** N.R (No reaccionó); *Anal. Calculado para* C₁₂H₁₅ClN₄O₂ (282.73 g/mol): C, 50.98; H, 5.35; Cl, 12.54; N, 19.82; O, 11.32

- *Nota:* Una vez analizados y elucidados los nuevos compuestos obtenidos (**2a-i** y **3a-i**), se reservaron 2 mg de cada muestra para la futura realización de ensayos de actividad antioxidante.

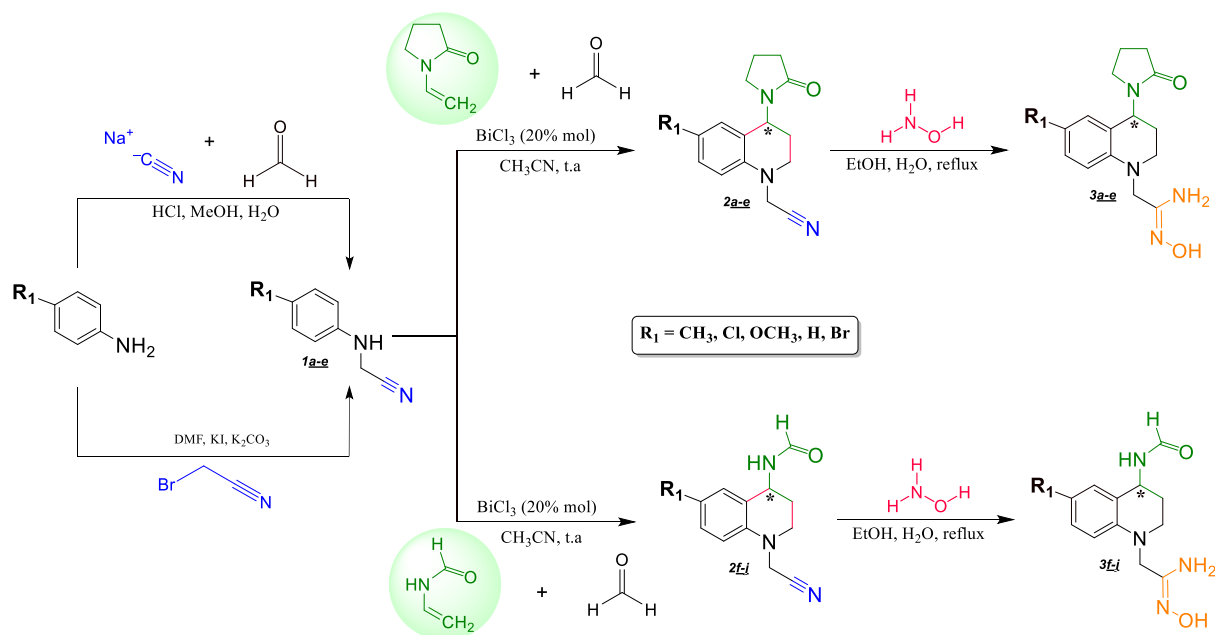
7. Análisis y Discusión de Resultados

Según los estudios reportados en la literatura, los compuestos *N*-heterocíclicos como los derivados del núcleo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina son compuestos de gran interés por las diferentes bioactividades encontradas en estos. Es por lo que se ha continuado la búsqueda de rutas sintéticas cada vez más efectivas y sencillas que permitan su obtención, como las reacciones multicomponente y procesos “*one-pot*”.

El presente trabajo de investigación se planteó como continuación de la síntesis de moléculas ancladas al núcleo de tetrahidroquinolina con interesantes propiedades medicinales. Se realizó la síntesis de nuevos derivados de tetrahidroquinolina, empleando principalmente la reacción Povarov catiónica de tres componentes. Para la construcción del andamio de THQ se empleó *N*-cianometil anilinas preformadas, formaldehído y *N*-vinil pirrolidona/formamida; posteriormente se realizó una transformación sobre el grupo nitrilo presente en la estructura molecular hacia las amidoximas (**Esquema 17**).

ESQUEMA 17

ESQUEMA GENERAL DE LA SÍNTESIS REALIZADA EN EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



7.1 Síntesis de las *N*-cianometil anilinas mediante una reacción clásica de sustitución nucleofílica (*1a-e*)

La síntesis de las diferentes *N*-cianometil anilinas *1a-e* se llevó a cabo bajo dos rutas de reacción. La primera de ellas (reacción de Strecker) se desarrolló entre las diferentes anilinas *p*-sustituidas, formaldehído y cianuro de sodio, empleando metanol como disolvente, catálisis ácida y condiciones de reflujo (**Esquema 18**). La segunda ruta (reacción de Finkelstein - S_N2) se realizó empleando las diferentes anilinas *p*-sustituidas y bromoacetronitrilo, en presencia de carbonato de sodio (Na_2CO_3) y yoduro de potasio (KI), empleando DMF como disolvente, agitación constante y temperatura ambiente, durante 12-15 horas (**Esquema 19**).

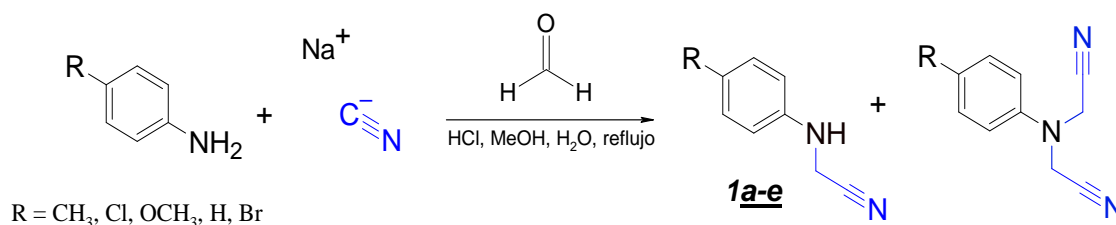
Para la presente investigación, se seleccionaron cinco anilinas-*p*-sustituidas como precursores claves para acceder a los compuestos tetrahidroquinolínicos propuestos, eligiendo aquellos con sustituyentes metilo, cloro, metoxilo, protón y bromo; la escogencia de estos sustituyentes radica en incluir grupos electrodonadores y electroattractores que previamente han

exhibido interesantes bioactividades (Rodríguez *et al.*, 2020; Monares y Gómez, 2016; Castillo *et al.*, 2018).

ESQUEMA 18

SÍNTESIS DE LAS N-CIANOMETIL ANILINAS 1A-E PRECURSORAS SIGUIENDO LA PRIMERA RUTA

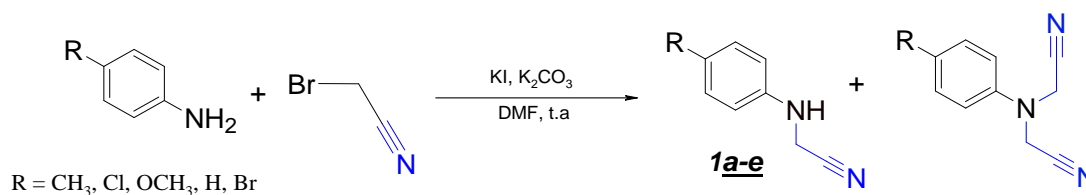
PROPUESTA



ESQUEMA 19

SÍNTESIS DE LAS N-CIANOMETIL ANILINAS 1A-E PRECURSORAS SIGUIENDO LA SEGUNDA RUTA

PROPUESTA



En la síntesis de las *N*-cianometil anilinas es posible obtener dos productos de reacción, la anilina de interés monosustituida, así como la doblemente sustituida. Se observó que en la primera ruta sintética se daba formación de una gran cantidad de subproductos y bajos rendimientos de reacción; por el contrario, en la segunda ruta sintética se presentó casi nula formación de subproductos y rendimientos de reacción aceptables, por lo que se planteó la segunda metodología como la óptima para la obtención de *N*-cianometil anilinas. Los productos de este primer paso sintético fueron separados y purificados por cromatografía en

columna (CC); su elucidación molecular se realizó por medio de análisis IR y se identificaron sus propiedades fisicoquímicas (**Tabla 2**).

TABLA 2

COMPILACIÓN PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LOS COMPUESTOS *1A-E*

Comp.	R	Estado Físico	Punto de fusión	Rend (%) ^a	
				Ruta #1	Ruta #2
<i>1a</i>	CH ₃	Aceite Marrón	N.A	71%	91%
<i>1b</i>	Cl	Aceite Marrón	N.A	< 10%	23%
<i>1c</i>	OCH ₃	Aceite Marrón	N.A	15%	98%
<i>1d</i>	H	Sólido Amarillo	46-48 °C	< 10%	73%
<i>1e</i>	Br	Sólido Amarillo	68-70 °C	32%	93%

^a Rendimiento posterior a purificación por CC.
N.A = No aplica.

A modo de ilustración se presenta el espectro infrarrojo de la *N*-cianometil-4-metilnilina (**1a**), en el que es posible observar bandas características asociadas a los grupos presentes en la molécula, que permitieron de forma experimental confirmar la sustitución exitosa sobre la estructura precursora. En el espectro IR de la *N*-cianometil-4-metilnilina (**Figura 18**) se evidencia la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del enlace N-H a 3357.14 cm⁻¹ característica de aminas secundarias, esta absorción aparece a una frecuencia ligeramente mayor dado que el átomo de nitrógeno está unido a un anillo aromático. Las señales intensas presentes en 1613.13 cm⁻¹ y 1664.92 cm⁻¹ representan la vibración de flexión del enlace N-H. Las señales presentes en 2863.94-3026.00 cm⁻¹ y 1513.37 cm⁻¹ representan respectivamente las vibraciones de tensión de los enlaces C-H y C=C del núcleo aromático. La banda débil notoria entre 2260-2222 cm⁻¹ es característica de las vibraciones de tensión del grupo nitrilo (C≡N). En la **Tabla 3** se encuentran resumidos los valores asociados a las bandas de absorción en el IR, características para cada uno de los compuestos **1a-e**.

FIGURA 18

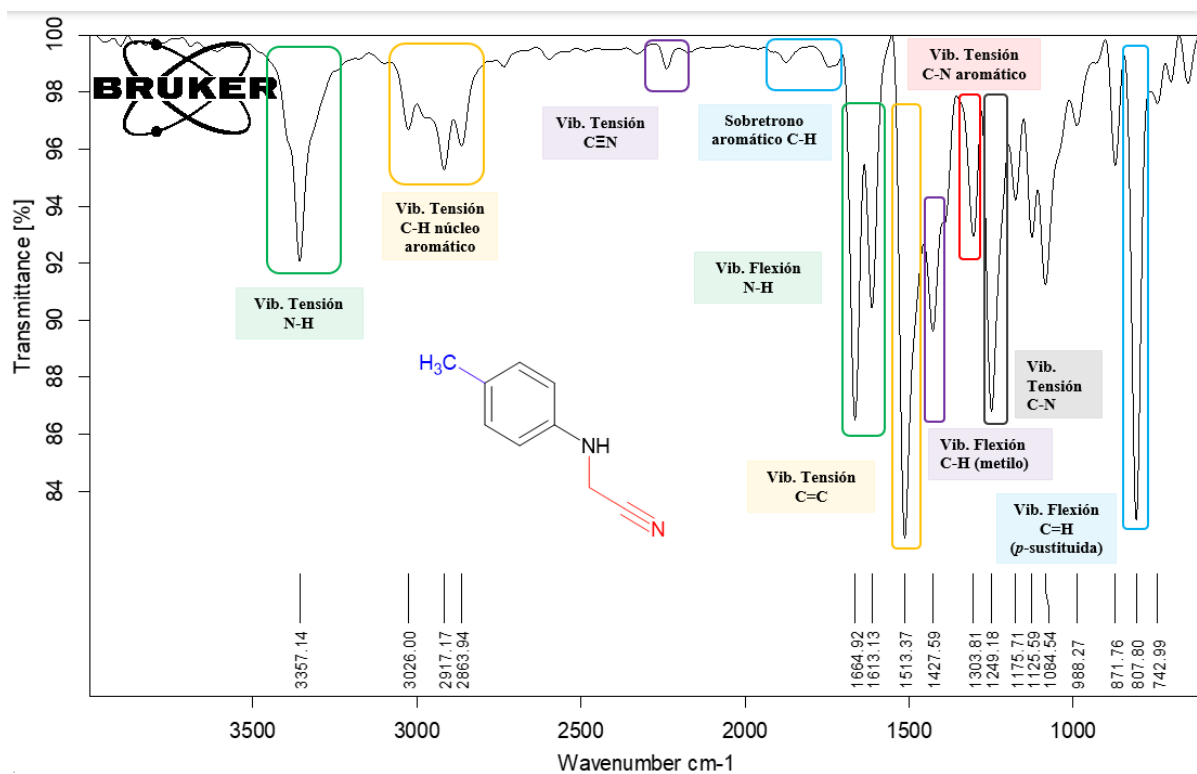
ESPECTRO INFRARROJO (IR) DE LA *N*-CIANOMETIL-4-METILANILINA (*1a*)

TABLA 3

SEÑALES CARACTERÍSTICAS ENCONTRADAS EN LOS ESPECTROS IR DE LOS COMPUESTOS *1a-e*

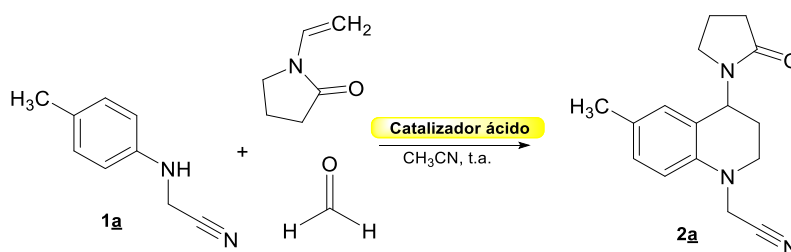
Comp.	R	Bandas de absorción en el espectro IR (cm ⁻¹)				
		Vib. T. N-H	Vib. F. N-H	Vib. T. C _{Ar} -H	Vib. F. C _{Ar} -H	Vib. T. C _{sp} -H
<i>1a</i>	CH ₃	3357	1613-1664	2863-3026	807	2230
<i>1b</i>	Cl	3372	1599-1662	2967-3032	816	2245
<i>1c</i>	OCH ₃	3345	1660	2837-2935	824	2243
<i>1d</i>	H	3365	1588	2889-3014	810	2200
<i>1e</i>	Br	3367	1614-1725	2848-3021	812	2242

7.2 Obtención de las nuevas *N*-cianometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas C-6 sustituidas (**2a-j**)

Una vez sintetizadas y purificadas las *N*-cianometilanilinas **1a-e** precursoras, se realizó la obtención de las diferentes *N*-cianometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**2a-j**). Inicialmente, se sintetizó la *N*-cianometil tetrahidroquinolina **2a**, por medio de la reacción de Povarov catiónica de tres componentes entre la *N*-cianometilanilina **1a** previamente sintetizada, formaldehído (37% en MeOH) y *N*-vinil-2-pirrolidona (NVP), empleando acetonitrilo (CH₃CN) como solvente y variando el catalizador (**Esquema 20**). Esta reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y atmósfera abierta, bajo agitación vigorosa durante 3 horas. Posterior a la identificación de las condiciones óptimas de reacción, se siguió la misma metodología para obtener cada uno de los compuestos pertenecientes a la serie de tetrahidroquinolinas propuestas.

ESQUEMA 20

ruta sintética para la obtención de la N-cianometil tetrahidroquinolina 2a vía reacción Povarov catiónica



7.2.1 Identificación del catalizador ácido óptimo en la reacción Povarov catiónica de tres componentes, para la obtención de las *N*-cianometil tetrahidroquinolinas

Con el objetivo de identificar las condiciones óptimas para desarrollar la reacción planteada (**Esquema 20**) y acceder a los compuestos de interés de manera efectiva, se

realizaron pruebas con diversos ácidos de Brønsted y de Lewis, como catalizadores. Pese a que se encuentra ampliamente reportado en la literatura el empleo de cloruro de indio (III) (InCl_3) como catalizador para este tipo de reacciones, se realizó un pequeño estudio del efecto catalítico sobre el sistema en cuestión. Para ello, se partió del precursor **1a**, variando el catalizador entre: cloruro de indio (III), cloruro de bismuto (III), ácido clorhídrico, ácido *p*-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético (**Tabla 4**).

TABLA 4

EFFECTO DEL CATALIZADOR EN SÍNTESIS DE LA N-CIANOMETIL TETRAHIDROQUINOLINA 2a

<i>Catalizador</i>	<i>Tipo de ácido</i>	<i>Relación mol (%)</i>	<i>THQ</i>	<i>Rend. (%)^a</i>
HCl (2N)	Ácido de Brønsted	20		<5
<i>p</i>-TsOH	Ácido de Brønsted	20		N.R. ^b
TFA	Ácido de Brønsted	20		23
InCl₃	Acido de Lewis	10	<u>2a</u>	75
InCl₃	Acido de Lewis	20		87
BiCl₃	Acido de Lewis	10		78
BiCl₃	Acido de Lewis	20		98

^a Rendimiento posterior a purificación por CC. ^b No reaccionó

Todas las reacciones fueron desarrolladas bajo el mismo tiempo de reacción (3 horas). Con este estudio, se postuló el BiCl_3 , como el catalizador predilecto para el desarrollo de la ruta sintética, dado que contrarrestó notoriamente con los resultados observados para los ácidos de Brønsted como el HCl (< 5%), el ácido *p*-TsOH (con nula conversión), el TFA (23%) e incluso que el ácido de Lewis InCl_3 (75-87%), el cual pese tener un rendimiento considerablemente alto, al evaluar el progreso de la reacción (CF), se evidenciaba mayor formación de subproductos.

7.2.2 Síntesis de las nuevas *N*-cianometil tetrahydroquinolinas vía la reacción Povarov catiónica de tres componentes, empleando las *N*-cianometilanilinas preformadas y cloruro de bismuto (III) como catalizador

Se accedió de manera efectiva a las respectivas *N*-cianometil tetrahydroquinolinas **2a-j**, como producto mayoritario de la reacción de Povarov catiónica “one-pot” entre las *N*-cianometilanilinas preformadas (**1a-e**), formaldehído y *N*-vinil-pirrolidona/formamida, empleando BiCl₃ (20%) como catalizador y acetonitrilo como solvente, a temperatura ambiente y atmósfera abierta durante 3 horas (**Esquema 21**). Posteriormente, se realizó la respectiva purificación empleando cromatografía en columna (CC) con lo que finalmente fueron obtenidas las nuevas *N*-cianometil tetrahydroquinolinas **2a-i** (**Tabla 5**), con aceptables rendimientos de reacción (42-98%).

ESQUEMA 21

OBTENCIÓN DE LAS N-CIANOMETIL TETRAHIDROQUINOLINAS 2A-J, VÍA REACCIÓN DE POVAROV CATIÓNICA “ONE-POT” DE TRES COMPONENTES

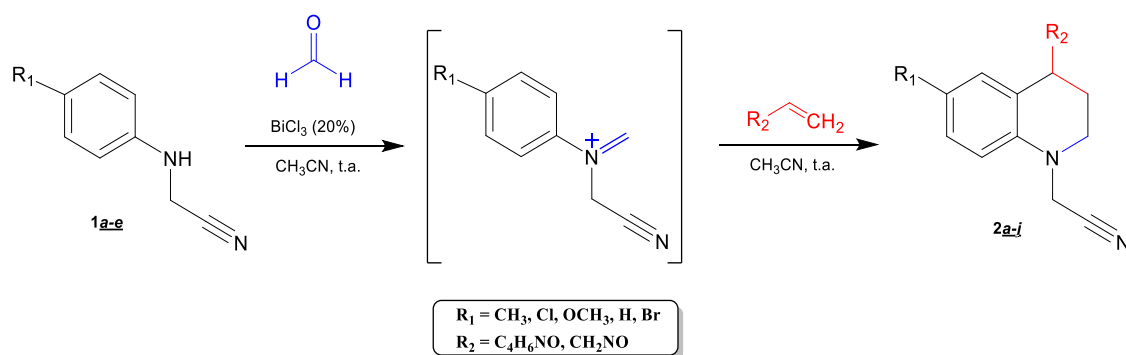


TABLA 5

PARÁMETROS FÍSICOQUÍMICOS DE LAS NUEVAS *N*-CIANOMETIL TETRAHIDROQUINOLINAS 2A-J
OBTENIDAS

<i>Comp.</i>	<i>R</i> ₁	<i>R</i> ₂	<i>p.m., g/mol</i>	<i>Estado físico</i>	<i>P.f. (°C)</i> ^a	<i>Rend. (%)</i> ^b
2a	CH ₃		269.452	Aceite naranja	N.A.	98
2b	Cl		289.439	Aceite café	N.A.	73
2c	OCH ₃	NVP	285.480	Aceite café	N.A.	95
2d	H		255.412	Sólido naranja	103-106	82
2e	Br		335.535	Aceite naranja	N.A.	93
2f	CH ₃		229.378	Sólido naranja	140-142	87
2g	OCH ₃		245.399	Aceite café	N.A.	84
2h	H	NVF	215.26	Sólido amarillo	152-154	42
2i	Br		294.150	Sólido naranja	148-150	85
2j	Cl		249.700	N.A.	N.A.	N.R.

^a Sin corregir; ^b Rendimiento posterior a purificación por CC. N.A = No aplica. N.R = No reaccionó.

- Nota: Pese a que se llevó a cabo múltiples veces la reacción bajo las condiciones establecidas, no fue posible obtener el compuesto **2j**.

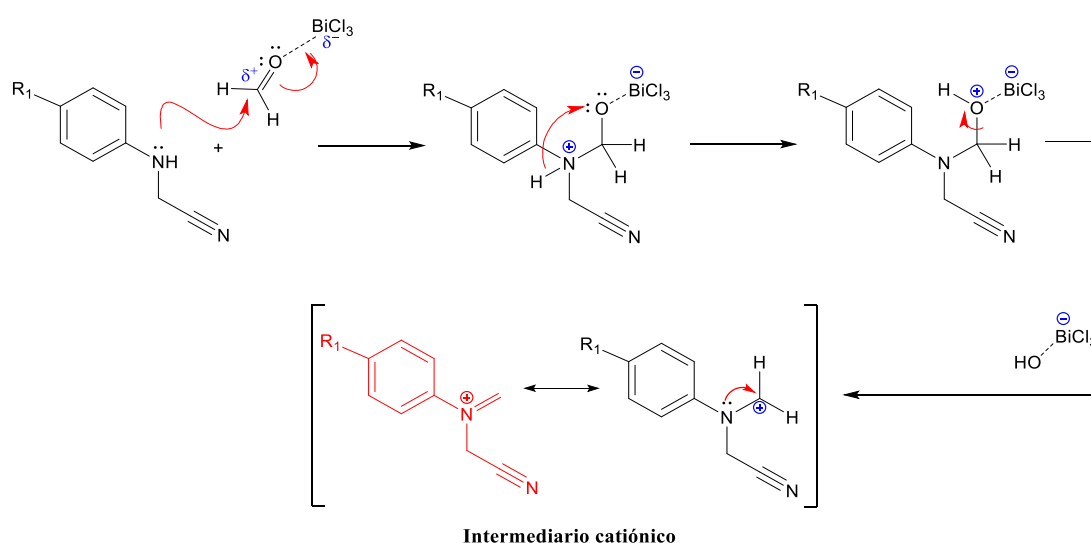
El empleo de la reacción de Povarov catiónica “one-pot” de tres componentes como metodología sintética para la obtención de los núcleos tetrahydroquinolínicos se da por su economía atómica, condiciones de reacción suaves, tiempos de reacción reducidos y disminución de costos de reactivos. Pese a que el mecanismo de reacción aún se encuentra en discusión, de acuerdo con algunos estudios previamente descritos en la literatura, se propone que la reacción de Povarov catiónica transcurre a través de un mecanismo por pasos, que inicia con la formación *in situ* de una especie catiónica (ion iminium) que actúa como dieno. Este intermediario es producido por un ataque nucleofílico del nitrógeno de la *N*-cianometil anilina al carbono carbonílico del formaldehído, el cual a su vez se encuentra coordinado con la especie

ácida catalizadora (**Esquema 22**), seguido de una reacción tipo Mannich con un ataque nucleofílico del alqueno a la imina cationica que conduce a la formación del intermediario carbocatiónico, que finaliza con una ciclación electrofílica aromática intramolecular de tipo Friedel-Crafts (**Esquema 23**).

ESQUEMA 22

MECANISMO DE REACCIÓN PROPUESTO PARA LA FORMACIÓN DEL INTERMEDIARIO CATIONICO

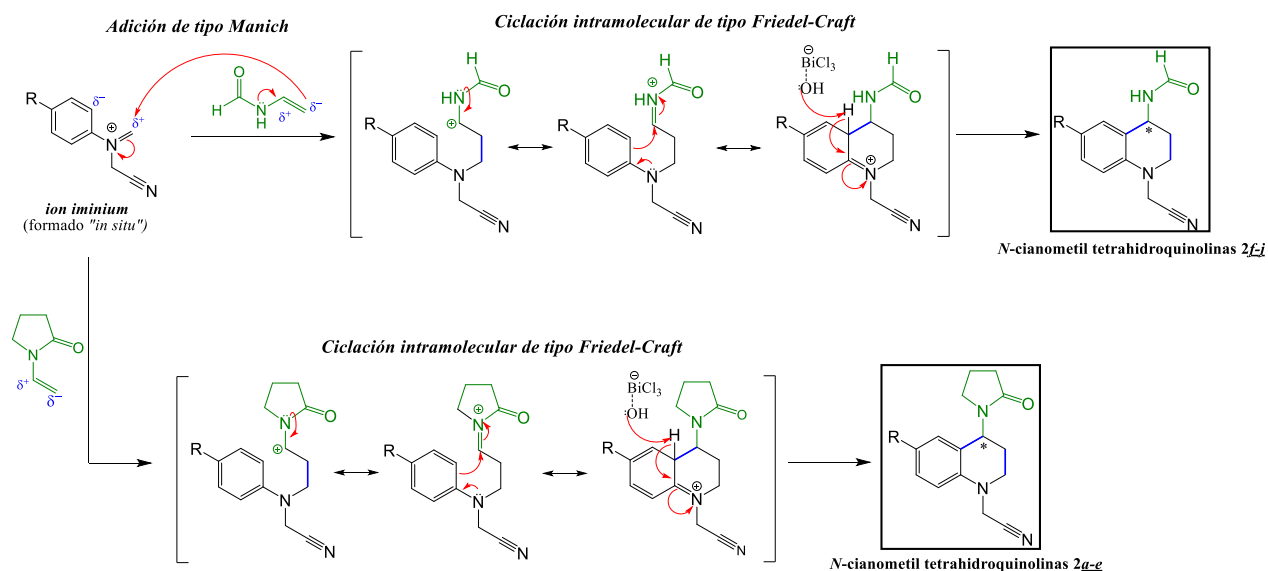
(NO AISLADO)



Una vez obtenidas los núcleos tetrahydroquinolínicos **2a-i**, se realizó la respectiva elucidación molecular mediante propiedades fisicoquímicas y técnicas instrumentales, como IR, ESI-MS y RMN mono- (^1H -RNM, ^{13}C -RMN, DEPT-135) y bidimensionales (^1H , ^1H -COSY, HMBC y HSQC). Los espectros IR de las *N*-cianometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas evidencian las bandas de absorción esperadas de los grupos funcionales representativos presentes en la estructura molecular.

ESQUEMA 23

POSIBLE MECANISMO DE REACCIÓN PARA EL ACCESO A LOS NÚCLEOS DE THQ (2A-J) VÍA REACCIÓN DE POVAROV CATIONICA DE TRES COMPONENTES



A manera de ejemplo se presenta el espectro correspondiente al compuesto **2a** (Figura 19), en el cual se evidencia la banda de absorción en 2949.55 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión de los enlaces $C_{Ar}-H$, así como la banda presente en 1505.23 cm^{-1} de la vibración de tensión de los enlaces $C=C$, ambas asociadas al anillo aromático. La banda característica se situada en 1664.13 cm^{-1} , es relacionada con la vibración de flexión del enlace $C=O$ del anillo pirrolidínico. Finalmente, la banda situada en 2239.65 cm^{-1} característica de las vibraciones de tensión del grupo nitrilo ($C\equiv N$) es levemente notoria.

Por su parte, para las *N*-cianometil-4-formamida-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas se evidencian las bandas representativas mencionadas anteriormente, así como una banda amplia entre 3500 y 3300 cm^{-1} asociada con la vibración de tensión del enlace $N-H$, debida al grupo presente en el fragmento formamida; como ejemplo se presenta el espectro correspondiente al

compuesto **2f** (Figura 20). En la **Tabla 6** se compilan los valores asociados a las bandas de absorción de infrarrojo más relevantes de los núcleos de THQ **2a-i** obtenidos.

FIGURA 19

ESPECTRO INFRARROJO (IR) DE LA N-CIANOMETIL-6-METIL-4-(2'OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA (2A)

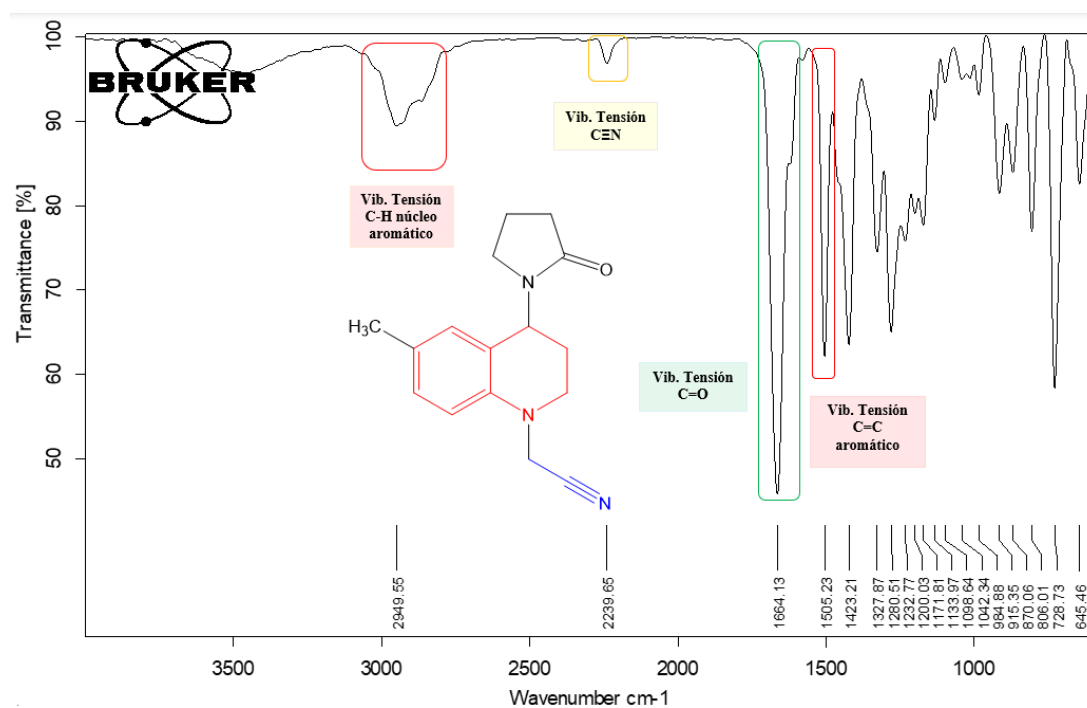


TABLA 6

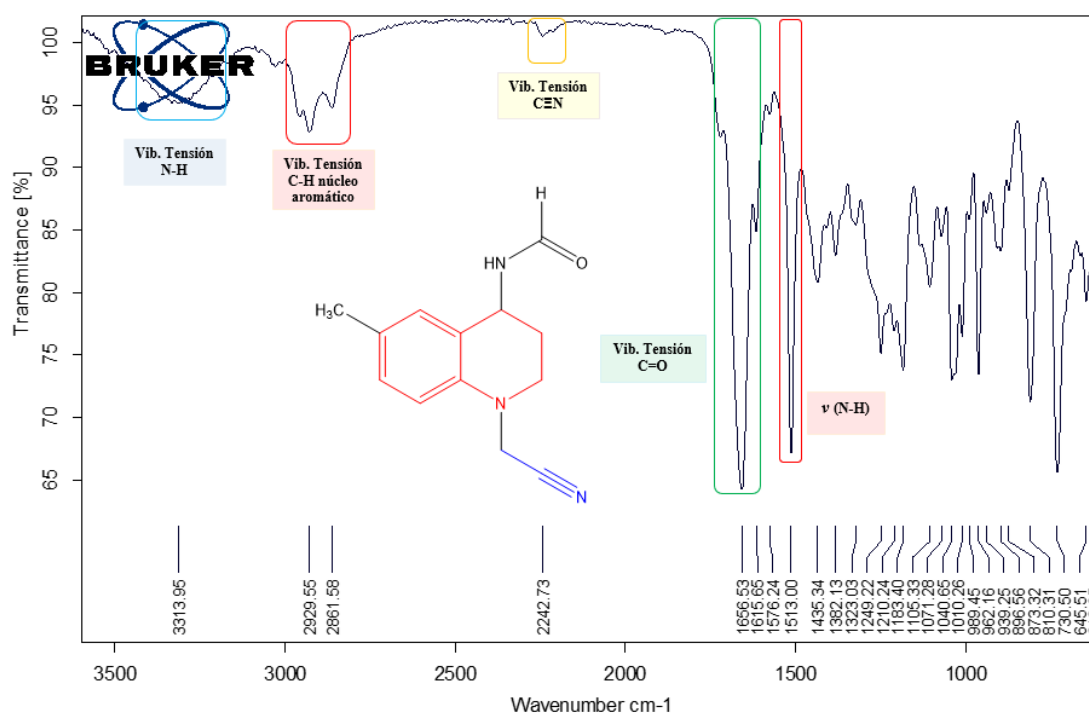
SEÑALES CARACTERÍSTICAS ENCONTRADAS EN LOS ESPECTROS IR DE LOS COMPUESTOS 2A-I

<i>Comp.</i>	<i>Bandas de absorción en el espectro IR (cm⁻¹)</i>			
	<i>Vib. T C_{Ar}-H</i>	<i>Vib T C_{sp}-N</i>	<i>Vib. T C=O</i>	<i>Vib. T C=C (Ar)</i>
2a	2949	2239	1664	1505
2b	2936	2200	1662	1492
2c	2947-2838	2369	1666	1501
2d	2941	2245	1640	1424

2e	2956	2238	1664	1491
	Vib. T N-H	Vib. T C_{Ar}-H	Vib T C_{sp}-N	Vib. T C=O
2f	3313	2929-2861	2242	1656
2g	3260	2988-2869	2200	1649
2h	3206	2954-2877	2200	1670
2i	3254	2928-2910	2200	1650

FIGURA 20

ESPECTRO INFRARROJO (IR) DE LA N-CIANOMETIL-4-FORMAMIDA-6-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA (2E)



Para la determinación de las masas nominales de los compuestos sintetizados, se empleó espectrometría de masas con nebulización por electrospray (ESI-MS) en modo positivo. Los compuestos tetrahydroquinolínicos analizados evidenciaron la presencia del ion molecular $[M]^+$ correspondiente para cada caso, así como algunos aductos moleculares con

relación m/z que evidencian la formación de las respectivas tetrahydroquinolinas. En la **Tabla 7** se compilan las masas de los correspondientes aductos moleculares obtenidos por ESI-MS para algunos de los núcleos tetrahydroquinolínicos sintetizados.

TABLA 7

SEÑALES CORRESPONDIENTES A LA RELACIÓN M/Z DE LOS ADUCTOS DE THQ OBTENIDOS.

Comp.	M (g/mol)	Full scan (m/z)			Ion fragmento (m/z)
		[M] ⁺	[2M] ⁺	[2M+Na] ⁺	[M-C ₄ H ₆ NO] ⁺
2a	269.35	269.452	538.696	560.738	184.305
2b	289.10	289.439	578.660	600.632	204.239
2c	285.35	285.480	570.519	N.D. ^a	200.272
2d	255.32	255.412	510.645	532.713	170.294
2e	334.22	335.535	N.D. ^a	N.D. ^a	250.289
Comp.	M (g/mol)	[M] ⁺	[2M] ⁺	[2M+Na] ⁺	[M-CH ₃ NO] ⁺
2f	229.28	229.378	N.D. ^a	N.D. ^a	184.347
2g	245.28	245.399	N.D. ^a	N.D. ^a	200.343

^a N.D. No detectado

En la **Figura 21** se presenta como ejemplo el espectro *full scan* correspondiente a la *N*-cianometil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2a**, en el cual se pueden observar cuatro señales representativas con relación m/z de 184.305, 269.452, 538.696 y 560.738 umas, las cuales corresponden al ion fragmento [M-C₄H₆NO]⁺ asociado con la pérdida de 85 umas relacionadas con el grupo lábil 2-pirrolidona, al ion molecular [M]⁺, a la formación de un dímero [2M]⁺ y al aducto formado por la unión de dos unidades moleculares con un ion de sodio [2M+Na]⁺, respectivamente.

FIGURA 21

ESPECTRO DE MASAS (ESI-MS) PARA LA *N*-CIANOMETIL-6-METIL-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA **2a**

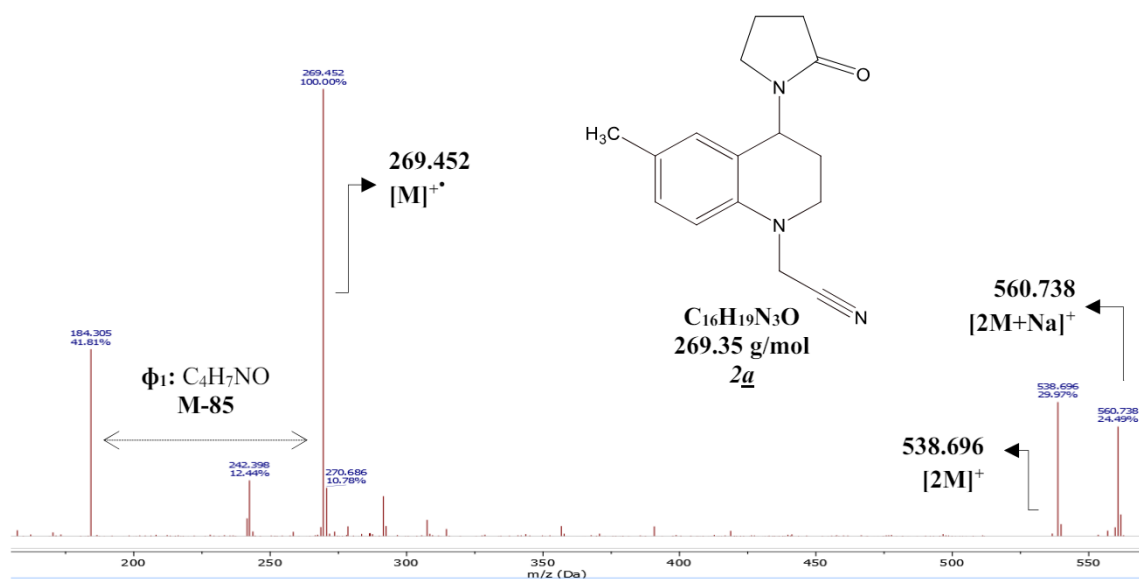
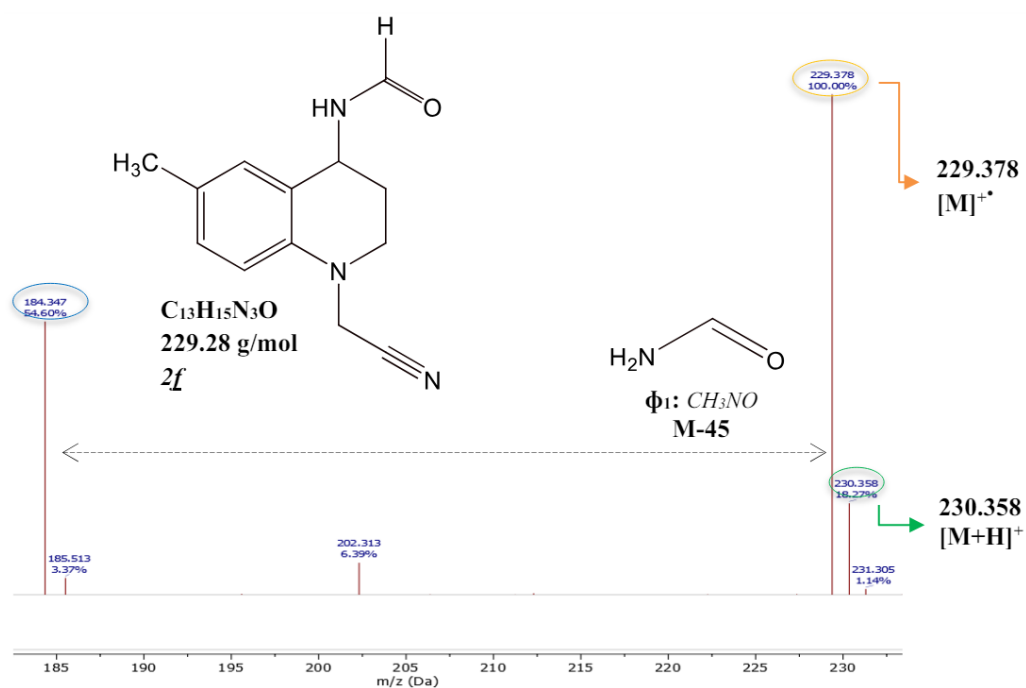


FIGURA 22.

ESPECTRO DE MASAS (ESI-MS) DE LA *N*-(1-(CIANOMETIL)-6-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL)FORMAMIDA **2f**



De igual manera, en la **Figura 22** se presenta el espectro de masas para la *N*-cianometil-4-formamida-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2f**, en el que se evidencia el ion molecular $[M]^{+}$ de m/z de 229.378 con abundancia del 100% y una señal con relación de 184.347 umas asociada a la pérdida del fragmento formamida. Estos resultados confirman que la masa de las fórmulas moleculares condensadas de los compuestos propuestos en la síntesis coincide con la esperada, incluidos los aductos y fragmentos observados en el estudio por ESI-MS.

Un aspecto relevante, es considerar la presencia de isótopos en la naturaleza, por lo que los compuestos obtenidos serán mezclas de diversas composiciones isotópicas en abundancias relacionadas con los elementos presentes en cada molécula. Para los compuestos con halógenos como sustituyente (cloro y bromo) los espectros de masas poseen características particulares. La presencia de cloro en la molécula se verifica dado que el espectro de masas obtenido (**Figura 23**) sigue el patrón isotópico reportado en literatura (Silverstein *et al.*, 2015) (**Figura 24**) para dicho átomo, en el cual el pico isotópico $M^{+} + 2$ (isotopo ^{37}Cl) es de mayor intensidad que el pico isotópico $M^{+} + 1$ (isotopo ^{35}Cl).

Para el caso del núcleo tetrahydroquinolínico con sustituyente bromo, el espectro (**Figura 26**) también responde a una distribución característica de los picos isotópicos para dicho elemento, evidenciándose el pico molecular acompañado de un segundo pico isotópico $M^{+}+2$ relacionado con el isotopo ^{81}Br , de casi la misma intensidad.

FIGURA 23

PATRÓN ISOTÓPICO: ESPECTRO DE MASAS (ESI-MS) AMPLIADO DE LA N-CIANOMETIL-6-CLORO-4-(2'OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA 2B

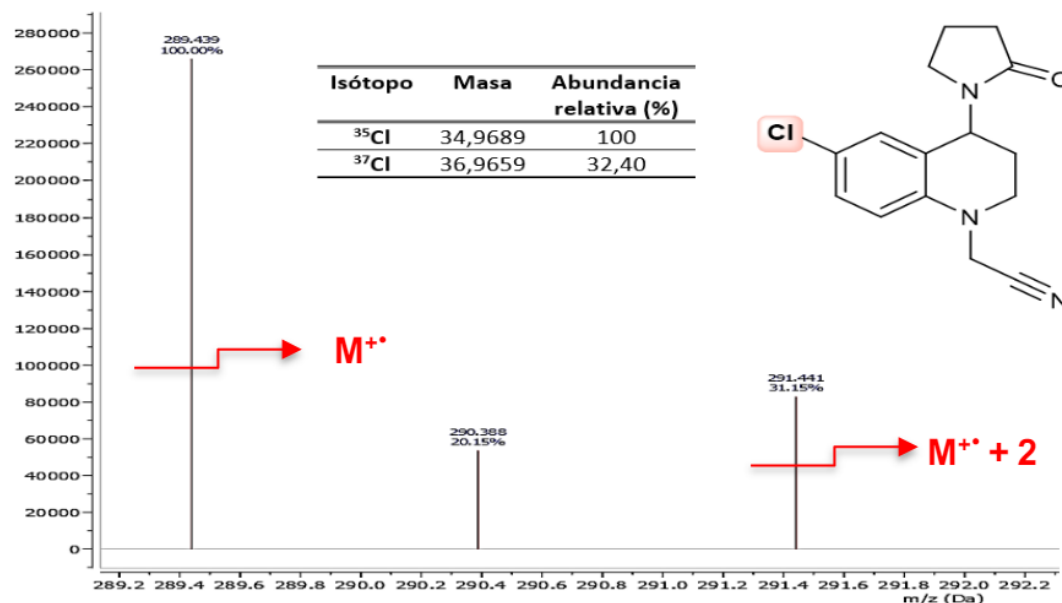
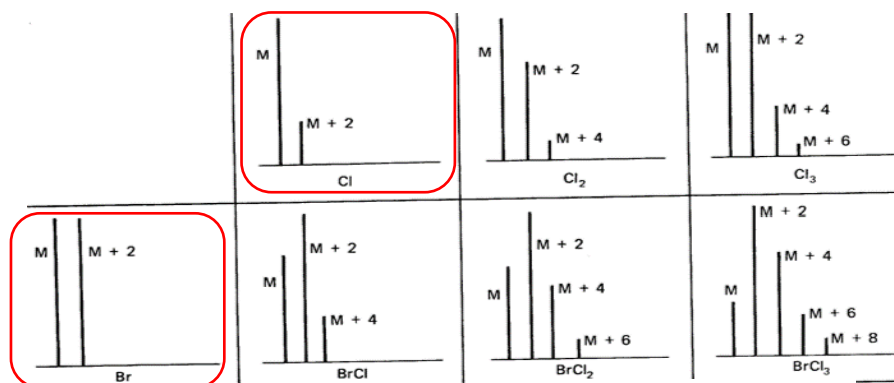


FIGURA 24

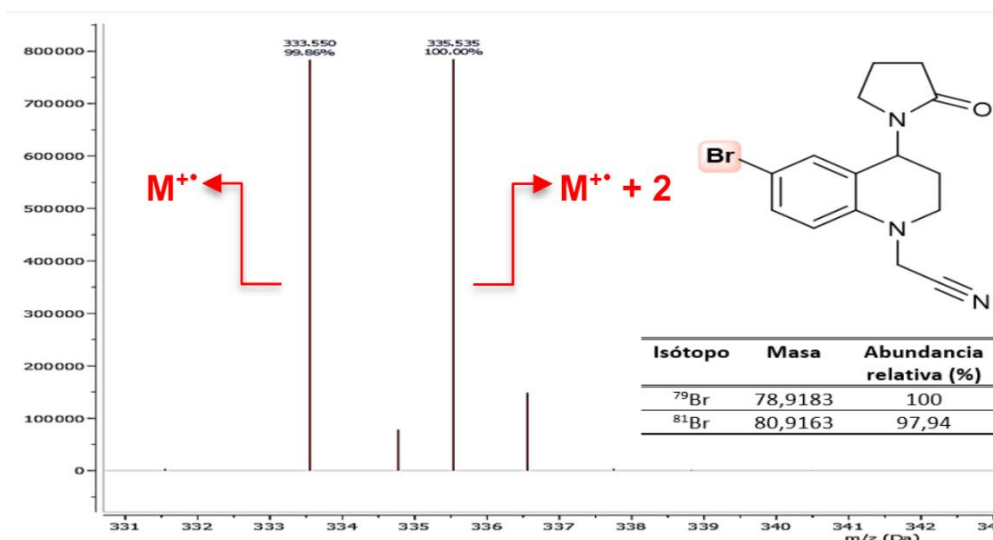
DISTRIBUCIONES CARACTERÍSTICAS DE PICOS ISOTÓPICOS DE COMPUESTOS QUE CONTIENEN ÁTOMOS DE CLORO Y/O BROMO.



Nota: Tomado de Silverstein *et al.*, 2015

FIGURA 25

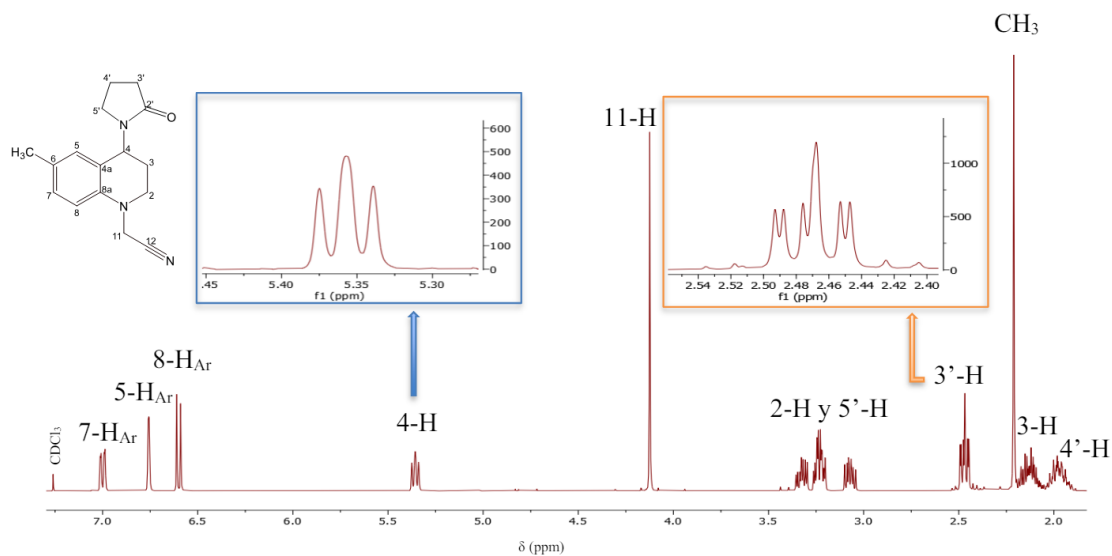
PATRÓN ISOTÓPICO: ESPECTRO DE MASAS (ESI-MS) AMPLIADO DE LA *N*-CIANOMETIL-6-BROMO-4-(2'OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA 2E



Finalmente, realizar un análisis por resonancia magnética nuclear (RMN) permitió elucidar adecuadamente la estructura de cada una de las *N*-cianometil tetrahydroquinolinas sintetizadas (2a-i), asignando la totalidad de las señales de los espectros con los protones y los carbonos presentes en la estructura molecular. Como ejemplo, se presenta el análisis RMN de los espectros correspondientes al compuesto 2a (*N*-cianometil-6-metil-4-(2'oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina). El análisis del espectro de ¹H-RMN (**Figura 26**) permitió identificar las señales correspondientes a los protones 4'-H y 3'-H vinculados al anillo pirrolidínico en 1.90-2.04 ppm y 2.39-2.54 ppm, respectivamente. La ciclación hacia la formación del núcleo tetrahydroquinolínico se corrobora con la presencia de las señales correspondientes a los protones 3-H (2.05-2.18 ppm) y 4-H (5.30-5.40 ppm) del anillo de piperidina y los protones 8-H_{Ar} (6.56-6.63 ppm), 5-H_{Ar} (6.75 ppm) y 7 H_{Ar} (6.96-7.03 ppm) del anillo bencénico, así como los protones metilénicos (CH₂) correspondientes al fragmento cianometil 11-H se sitúan entre 4.08 y 4.16 ppm.

FIGURA 26

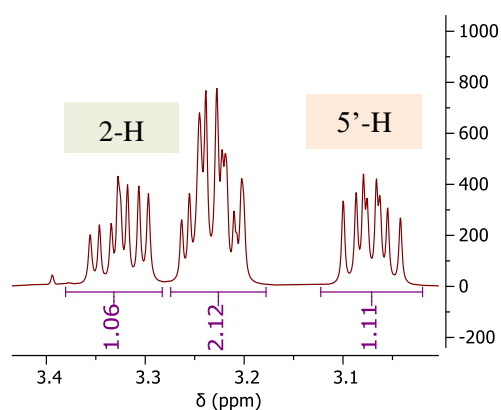
ESPECTRO DE ^1H -RMN DE LA *N*-CIANOMETIL-6-METIL-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA 2A



Los protones 2-H y 5'-H se encuentran solapados y no son fácilmente distinguibles entre sí (**Figura 27**), por lo que es requerido complementar el análisis con los experimentos bidimensionales.

FIGURA 27

SEÑALES SOLAPADAS CORRESPONDIENTES A LOS PROTONES 2-H Y 5'-H DE THQ-2A.



En la **Tabla 8** se resumen todas las señales correspondientes a los protones de los compuestos 2a-e, estas asignaciones se realizaron mediante un análisis completo de los

espectros bidimensionales ^1H , ^1H -COSY, HSQC y HMBC de cada compuesto. En la **Figura 28** se presenta el espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY para el compuesto **2a**, en el cual se observa la correlación entre los protones vecinales 4'-H y 3'-H (correlación **a**) y 4'-H y 5'-H (correlaciones **b** y **c**). Adicionalmente, se observan los acoplamientos entre los protones 2-H y 3-H (correlación **d**) y 4-H y 3-H (correlación **e**) asociados al anillo formado.

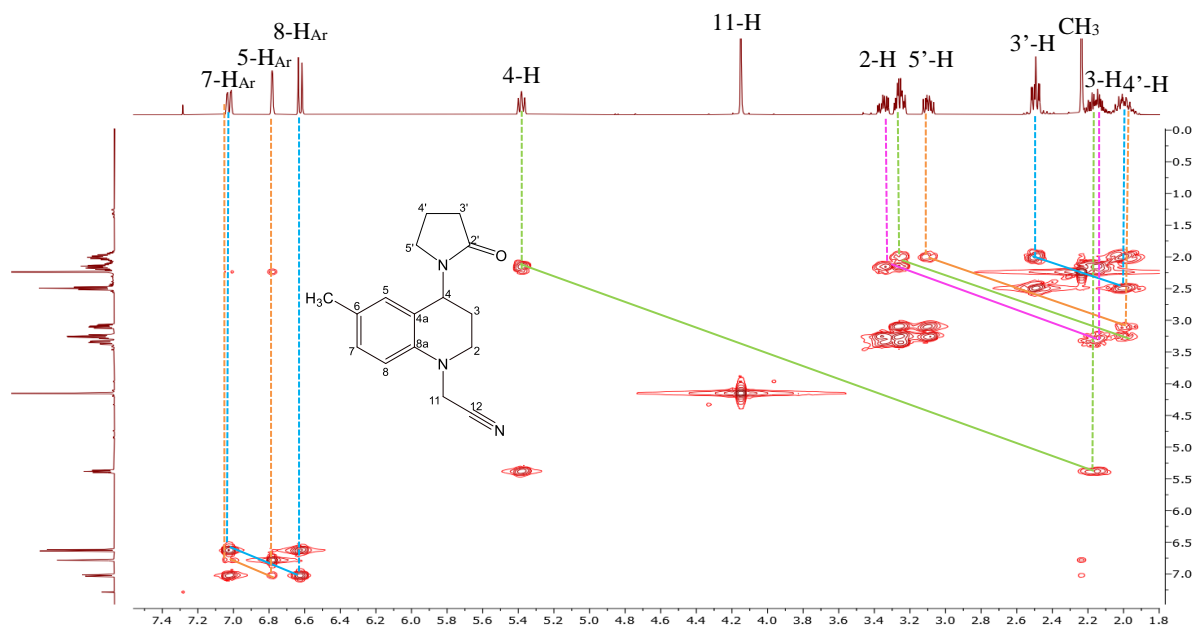
TABLA 8

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS, MULTIPLICIDAD Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DE LOS PROTONES EN ESPECTROS DE ^1H -RMN DE LAS *N*-CIANOMETIL TETRAHIDROQUINOLINAS **2A-E**.

Datos de ^1H -RMN (δ [ppm], multiplicidad <i>J</i> [Hz])													
Comp.	Anillo pirrolidínico				Anillo tetrahydroquinolínico							Otros protones	
	4'-H	3'-H	5'-H _a	5'-H _b	3-H	2-H _a	2-H _b	4-H	5-H	7-H	8-H	1-H	R
1a	1.88– 2.04 m	2.37– 2.56 m	3.07 dd <i>J</i> =9.8, 8.2,5.2	3.18– 3.28 m	2.13 m	3.33 dd <i>J</i> =11.3 8.5, 3.8	3.18– 3.28 m	5.32 – 5.40 m	6.73– 6.78 d <i>J</i> = 2.2	7.00 dd <i>J</i> = 8.3, 2.2	6.60 t <i>J</i> =8.3	4.12 s	2.21 s (CH ₃)
2b	1.95– 2.13 m	2.38– 2.57 m	3.11 ddd <i>J</i> = 9.6, 7.8, 5.5	3.20– 3.33 m	2.13– 2.26 m	3.35– 3.48 m	3.2– 3.33 m	5.37 dd, <i>J</i> = 8.8, 6.1	6.92 dd <i>J</i> = 2.5, 1.1	7.16 ddd <i>J</i> = 8.8, 2.5, 0.8	6.62 d <i>J</i> = 8.8	4.05– 4.21 m	----
2c	1.84– 2.01 m	2.37– 2.50 m	3.07 ddd <i>J</i> = 9.6, 8.3, 5.0	3.13– 3.38 m	2.01– 2.20 m	3.13– 3.38 m	3.1– 3.38 m	5.31 – 5.45 m	6.51 dd <i>J</i> = 3.0, 1.0	6.75 ddd <i>J</i> = 9.0, 3.0, 0.8	6.63 d <i>J</i> = 9.0	4.00 – 4.17 m	3.68 s (OCH ₃)
2d	1.70– 1.93 m	2.26– 2.42 m	2.94 ddd <i>J</i> = 9.7, 8.3, 5.2	3.05– 3.20 m	1.93– 2.12 m	3.26 ddd, <i>J</i> =11.1 8.8, 3.8	3.05– 3.20 m	5.26 dd, <i>J</i> = 8.5, 6.0	6.69 td, <i>J</i> = 7.5, 1.1	6.82 dt, <i>J</i> = 7.6, 1.3	6.56 dd <i>J</i> = 8.3, 1.1	3.92 – 4.11 m	7.07 ddt, <i>J</i> = 9.0, 7.3, 1.1 (6-H)
2e	1.87– 2.05 m	2.32– 2.53 m	3.05 ddd <i>J</i> = 9.7, 7.9, 5.3	3.21 dddd, <i>J</i> =14.7 9.7, 6.7, 2.9	2.05– 2.18 m	3.29– 3.41 m	3.21 ddd <i>J</i> = 14.7, 9.7, 6.7, 2.9	5.31 dd, <i>J</i> = 9.0, 6.0	6.98 d <i>J</i> = 2.4, 1.1	7.23 ddd = 8.8, 2.4, 0.8	6.53 d <i>J</i> = 8.8	4.01 – 4.19 m	-----

FIGURA 28

ESPECTRO ^1H , ^1H -COSY DE LA *N*-CIANOMETIL-6-METIL-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA 2A



Adicionalmente, se logra identificar de manera inequívoca los respectivos protones aromáticos empleando las correlaciones evidenciadas en el análisis bidimensional ^1H - ^1H COSY y las constantes de acoplamiento (**Figura 30 y Figura 31**), donde se observa el acoplamiento entre los protones aromáticos 8- H_{Ar} y 7- H_{Ar} los cuales son vecinales ($J=8$ Hz). Pese a que el protón 5- H_{Ar} se presenta como un aparente “singlete”, al detallar la señal se logran evidenciar dos señales solapadas de un doblete, con una constante de acoplamiento $J=2$ Hz, que indica el acoplamiento con un protón en posición *meta*; lo anterior se corrobora al distinguir una pequeña interacción con el protón 7- H_{Ar} , en el estudio bidimensional ^1H - ^1H COSY (**Figura 29**).

FIGURA 29

ACOPLAMIENTO DE PROTONES AROMÁTICOS EN EL ESPECTRO ^1H , ^1H -COSY DEL COMPUESTO

2A

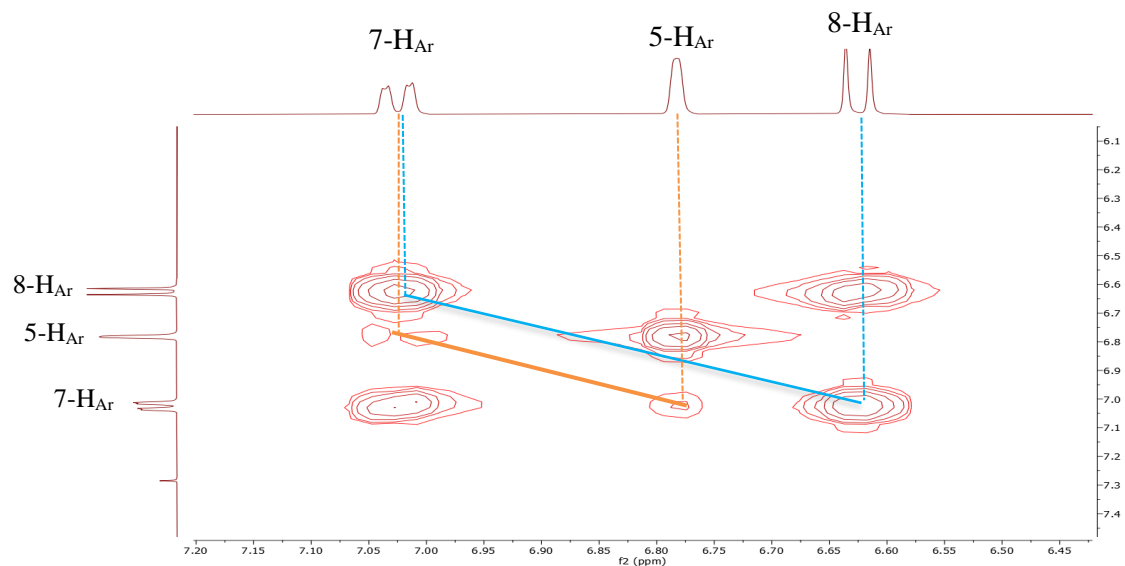


FIGURA 30

IDENTIFICACIÓN DE PROTONES AROMÁTICOS EN EL ESPECTRO ^1H -RMN Y SUS RESPECTIVAS

CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DEL COMPUESTO 2A

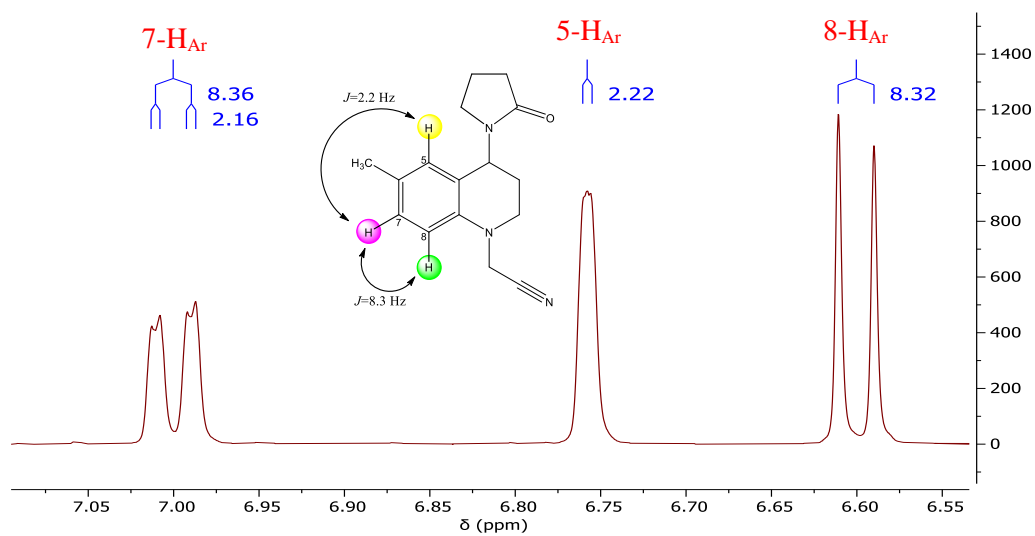


FIGURA 31

VALORES TÍPICOS REPORTADOS EN LA LITERATURA DE CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO EN 1H -RMN, PARA DETERMINAR LA POSICIÓN DE LOS PROTONES EN LA ESTRUCTURA MOLECULAR

Estructura							
J (Hz)	7	15	10	2	6	8	2

Por su parte, el análisis de los espectros de ^{13}C -RMN permitió reunir mayor evidencia para la correcta elucidación molecular de los núcleos tetrahydroquinolínicos **2a-e** sintetizados. Los espectros presentan señales características, tales como el carbono correspondiente al grupo nitrilo, el carbono perteneciente al grupo carbonilo del anillo pirrolidónico y cada uno de los carbonos anclados al núcleo de THQ. A modo de ejemplo, se presenta el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **2a** (Figura 32) en el cual se realiza la respectiva asignación. La **Tabla 9** resume la asignación de los respectivos carbonos para cada uno de los compuestos *N*-cianometil tetrahydroquinolínicos **2a-e**.

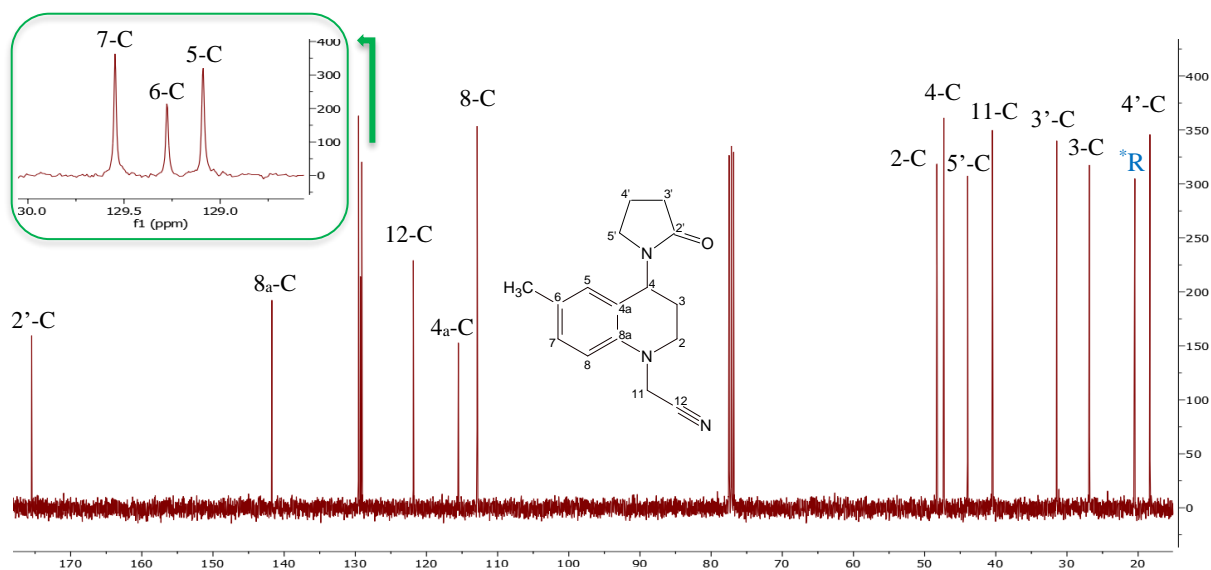
TABLA 9

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS EN LOS ESPECTROS DE ^{13}C -RMN DE LAS *N*-CIANOMETIL TETRAHIDROQUINOLINAS **2A-E**

Comp.	Datos de ^{13}C -RMN (δ [ppm])															
	Carbonos pirrolidónico				Carbonos tetrahydroquinolínicos									Otros carbonos		
	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	2-C	3-C	4-C	4 _a -C	5-C	6-C	7-C	8-C	8 _a -C	11-C	12-C	R
2a	175.48	31.43	18.34	43.96	48.28	26.85	47.30	115.52	129.09	129.28	129.55	112.88	141.73	40.48	121.86	20.46
2b	175.58	31.20	18.27	43.61	48.28	26.33	47.18	115.06	124.89	127.95	128.80	113.89	142.51	40.30	123.70	----
2c	175.50	31.31	18.29	43.69	48.46	26.67	47.51	114.19	115.53	123.54	138.08	114.08	153.45	40.82	114.22	55.65
2d	175.69	31.35	18.26	43.89	48.12	26.59	47.41	115.44	121.72	128.48	128.95	112.61	143.90	40.21	119.77	----
2e	175.14	30.77	17.83	43.11	47.77	25.79	46.69	113.90	123.65	130.16	131.19	111.41	142.61	39.75	114.77	----

FIGURA 32

ESPECTRO ^{13}C -RMN DE LA *N*-CIANOMETIL-6-METIL-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA **2A**



*R = CH₃

Las asignaciones de carbonos se realizaron teniendo en cuenta las correlaciones entre protones y carbonos presentes en el espectro bidimensional HSQC y fueron corroboradas empleando el análisis de los espectros de DEPT-135 y HMBC. Los espectros DEPT-135 permitieron distinguir los carbonos secundarios (con señales negativas) y cuaternarios (ausentes en el espectro) de los primarios y terciarios (con señales positivas) presentes en la molécula **2a** (Figura 33).

FIGURA 33

EXPANSIÓN Y COMPARACIÓN DE ALGUNAS ZONAS DEL ESPECTRO DEPT-135 (I) Y ^{13}C -RMN (II) DEL COMPUESTO 2A



El espectro bidimensional HSQC (**Figura 34**) permitió corroborar todas las asignaciones previamente realizadas, tanto para carbonos como para protones. Con el análisis de este experimento se pudo identificar los protones correspondientes para cada carbono, así como resolver las señales solapadas de los protones 2-H y 5'-H. De este último se encontró que los protones 2-H y 5'-H experimentan ambientes químicos diferentes, desdoblándose cada uno de ellos en dos señales distintas (2-H_a, 2-H_b y 5'-H_a, 5'-H_b), dos de las cuales corresponden a

diferentes protones, se solapan en el multiplete ubicado entre 3.17 y 3.27 ppm. La confirmación de esta afirmación se logró con el espectro bidimensional de HMBC (**Figura 35**), en el que fue posible identificar la interacción hasta a tres enlaces de distancia, donde los protones 5'-H_a y 5'-H_b se correlacionan con el carbono 4'-C.

FIGURA 34

ESPECTRO DE CORRELACIÓN HETERONUCLEAR HSQC DE LA N-CIANOMETIL-6-METIL-4-(2'OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA 2A

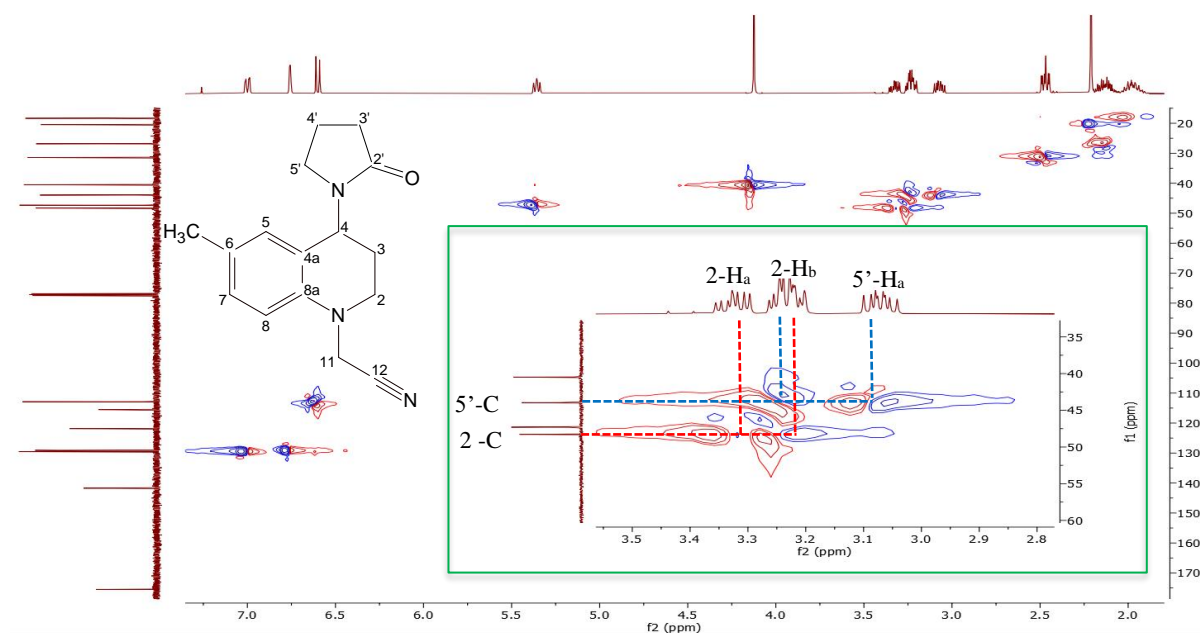
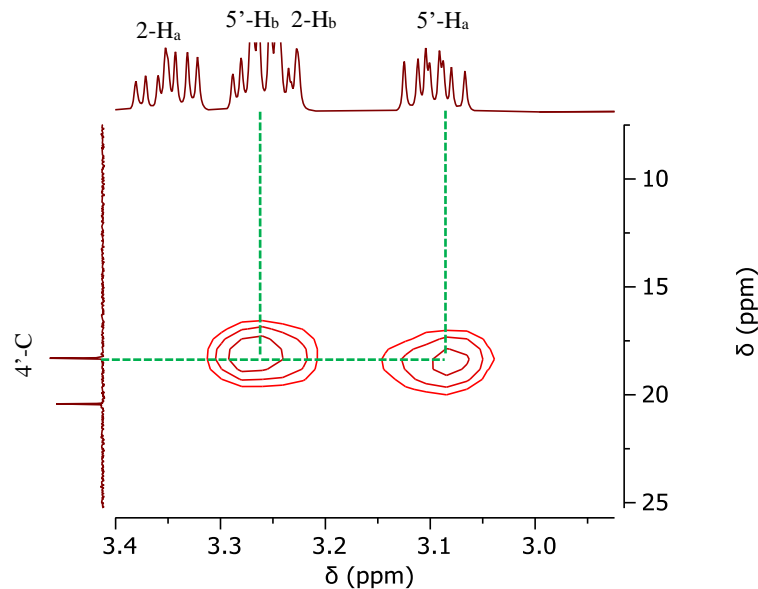


FIGURA 35

AMPLIACIÓN ESPECTRO DE CORRELACIÓN HETERONUCLEAR HMBC DE LA *N*-CIANOMETIL-6-METIL-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA **2A**



Una vez realizada detalladamente la anterior elucidación por RMN, se realizó de forma análoga el análisis para las tetrahydroquinolinas **2f-i** sintetizadas empleando *N*-vinil-formamida (NVF) como alqueno. En la **Figura 36** se presenta el espectro ^1H -RMN de la molécula **2f**, en la cual se observan las señales representativas del núcleo tetrahydroquinolínico y el fragmento cianometilo; adicionalmente para estos compuestos se evidencia la aparición de una señal ancha situada en ~ 6.1 ppm, correspondiente al protón N-H del fragmento formamido, así como una señal alrededor de 8.1 ppm perteneciente al protón 2'-H de este mismo fragmento. La correcta asignación de los protones aromáticos se realizó teniendo en cuenta los valores de las constantes de acoplamiento (**Figura 37**).

FIGURA 36

ESPECTRO DE ^1H -RMN DE *N*-(1-(CIANOMETIL)-6-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL)FORMAMIDA **2F**

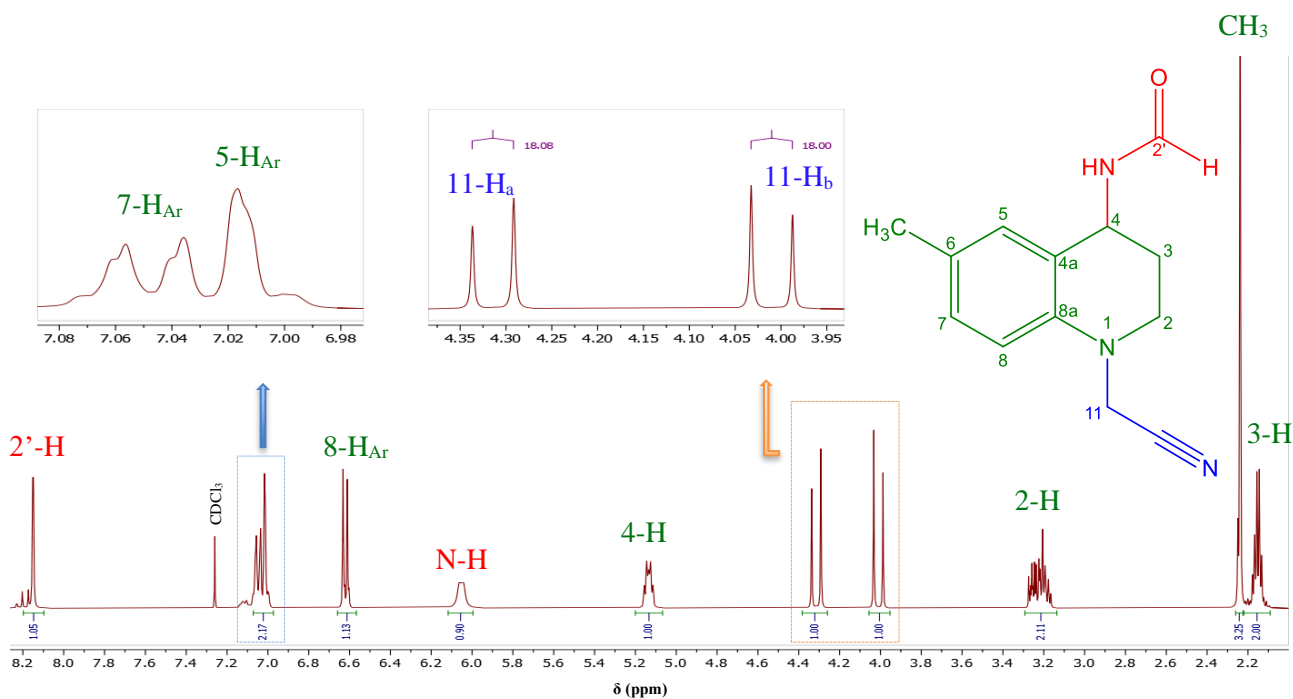
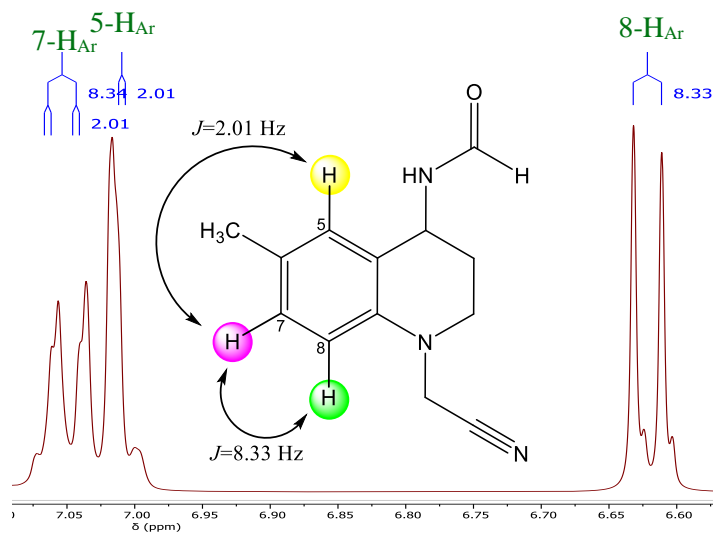


FIGURA 37

IDENTIFICACIÓN DE PROTONES AROMÁTICOS EN EL ESPECTRO ^1H -RMN Y SUS RESPECTIVAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DEL COMPUESTO **2F**



En la **Tabla 10** se resumen las señales correspondientes a los protones de los compuestos **2f-i**, estas asignaciones se realizaron mediante un análisis completo de los espectros bidimensionales ^1H , ^1H -COSY, HSQC y HMBC de cada compuesto. Las correlaciones ^1H - ^1H (**Figura 38**) permitieron confirmar las asignaciones, como la observada entre la señal ancha asociada al protón N-H del grupo formamido y el multiplete asignado al protón 4-H del núcleo de THQ.

TABLA 10.

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS, MULTIPLICIDAD Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DE LOS PROTONES EN ESPECTROS DE ^1H -RMN DE LAS N-CIANOMETIL TETRAHIDROQUINOLINAS **2f-i**.

Datos de ^1H -RMN (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])											
Comp.	Fragmento formamida		Anillo tetrahydroquinolínico						Otros protones		
	N-H	2'-H	3-H	2-H	4-H	5-H _{Ar}	7-H _{Ar}	8-H _{Ar}	11-H _a	11-H _b	R
2f	6.05 s.a.	8.15 t J = 1.4	2.09 – 2.22 m	3.14 – 3.36 m	5.14 t J = 8.7, 4.7	7.01 d J = 2.01	7.05 dd J = 8.3, 2.01	6.62 d J = 8.3	4.31 d J = 18.0	4.01 d J = 18.0	2.24 s (CH ₃)
2g	6.14 s.a.	8.15 d J = 1.6	2.07 – 2.24 m	3.19 m	5.15 dt J = 8.7, 5.0	6.78 d J = 2.9	6.82 dd J = 8.9, 2.9	6.66 d J = 8.9	4.28 d J = 18.0	4.00 d J = 18.0	3.73 s (OCH ₃)
2h	6.07 s.a.	8.16 t J = 1.4	2.13 – 2.22 m	3.19 – 3.33 m	5.18 dt J = 8.7, 4.8	6.80 – 7.00 m		6.70 d J = 8.4	4.33 d J = 17.0	4.04 d J = 17.0	7.17 – 7.25 m (6-H _{Ar})
2i	5.97 s.a.	8.21 – 8.23 m	2.09 – 2.25 m	3.22 – 3.37 m	5.14 – 5.23 m	7.33 d J = 2.4	7.35 dd J = 9.2, 2.4	6.59 d J = 9.2	4.29 d J = 18.1	4.05 d J = 18.1	-----

La asignación de carbonos de la molécula **2f** se realizó con apoyo de los espectros de ^{13}C RMN, DEPT-135 y experimentos de correlación heteronuclear como ^1H - ^{13}C HSQC y HMBC. En la **Figura 39** se observa el espectro ^{13}C RMN con las respectivas asignaciones para cada una de las señales; en la **Tabla 11** se compilan las asignaciones de los respectivos carbonos para cada uno de los compuestos N-cianometil tetrahydroquinolínicos **2f-i**. La

discriminación entre carbonos secundarios, terciarios y cuaternarios se dio analizando el espectro del experimento DEPT-135 (**Figura 40**).

Finalmente, las asignaciones realizadas para la molécula **2f** fueron verificadas mediante el espectro bidimensional HSQC (**Figura 41**), en el cual se pudo designar cada una de las correlaciones protón-carbono. Así mismo, se realizó un estudio de las correlaciones hidrógeno-carbono a más de 3 enlaces para el compuestos **2f** mediante el experimento HMBC como paso final confirmatorio (ver en anexos).

FIGURA 38

ESPECTRO ^1H , ^1H -COSY DE LA *N*-(1-(CIANOMETIL)-6-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL)FORMAMIDA **2f**

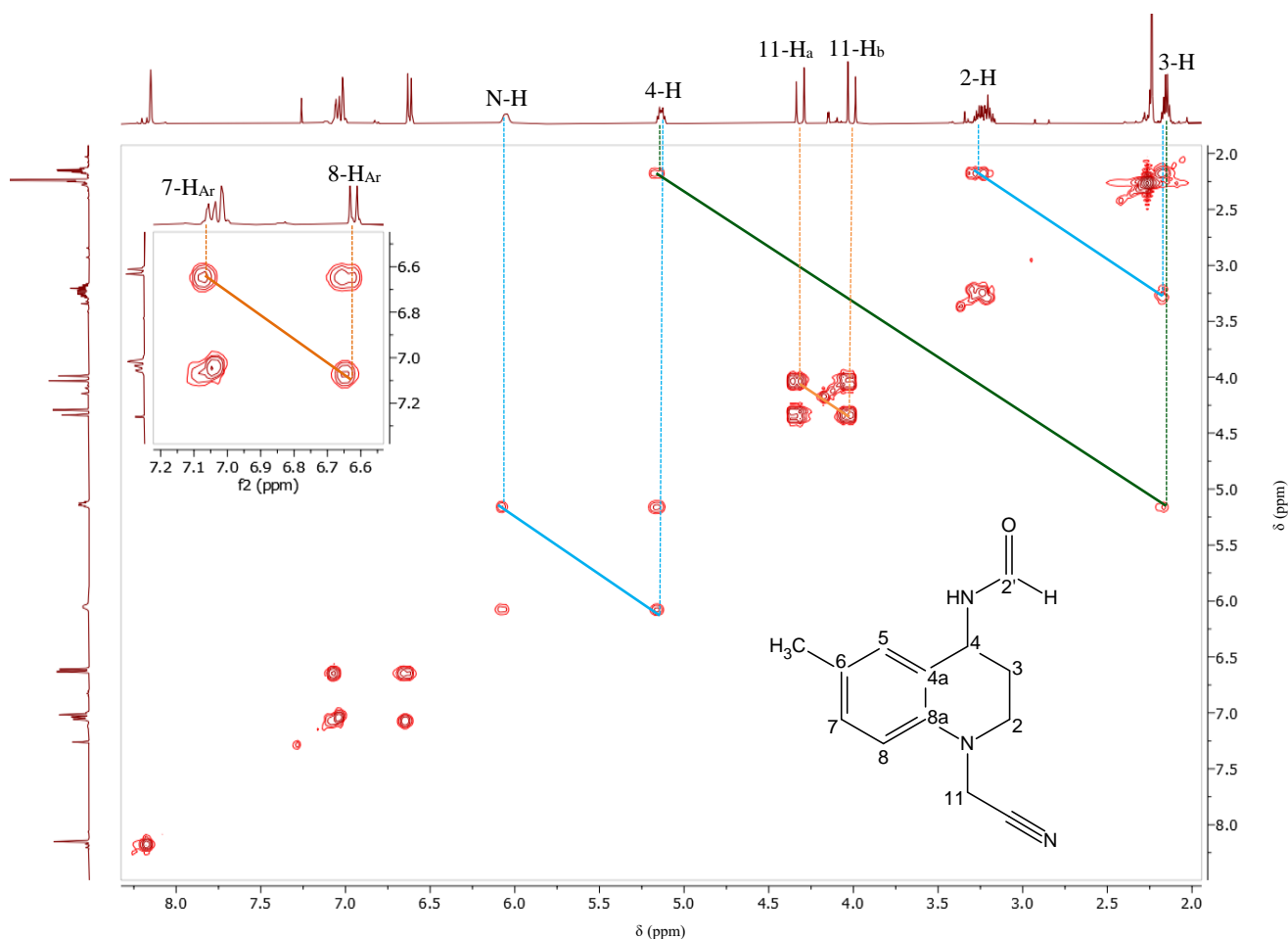


FIGURA 39

ESPECTRO ^{13}C -RMN DE LA *N*-(1-(CIANOMETIL)-6-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL)FORMAMIDA **2f**

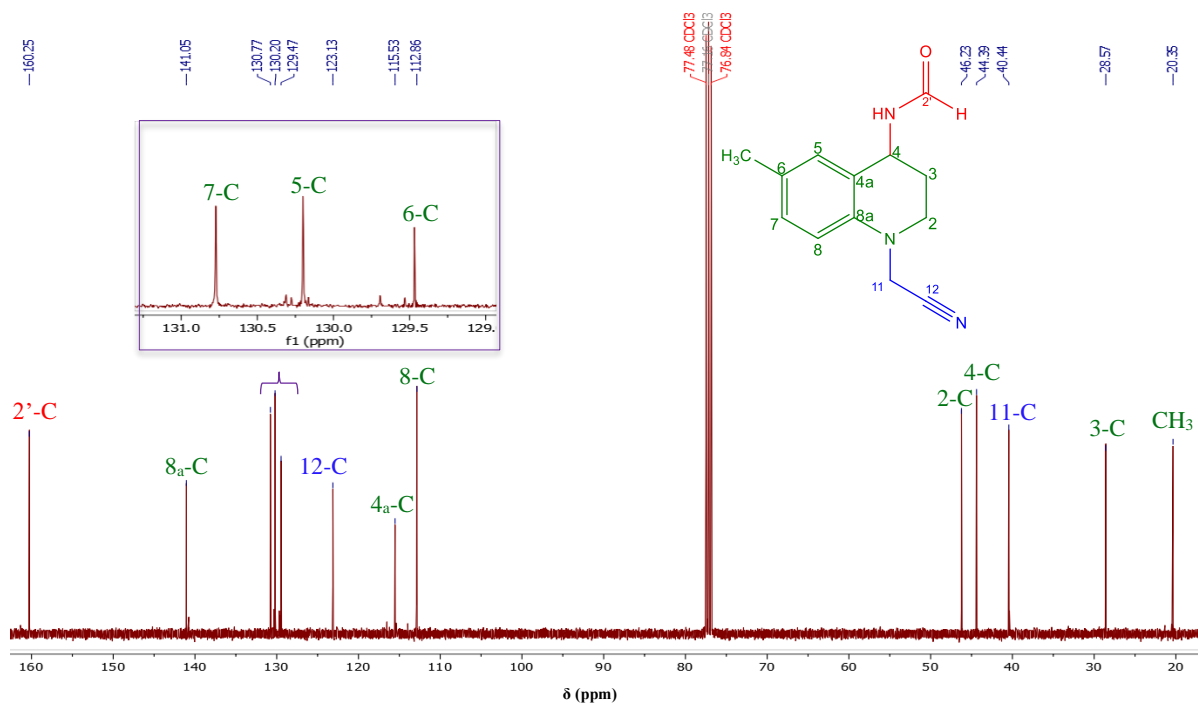


TABLA 11

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS EN LOS ESPECTROS DE ^{13}C -RMN DE LAS *N*-CIANOMETIL TETRAHIDROQUINOLINAS **2f-i**

Comp.	Datos de ^{13}C -RMN (δ [ppm])												
	Fragmento formamida	Carbonos tetrahydroquinolínicos									Otros carbonos		
	2'-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	11-C	12-C	R
2f	160.25	46.23	28.57	44.39	115.53	130.20	129.47	130.77	112.86	141.05	40.44	123.13	20.35 (6-CH ₃)
2g	160.23	46.34	28.63	44.48	115.14	124.50	115.27	137.29	114.17	153.39	40.75	115.45	55.71 (6-OCH ₃)
2h	159.97	45.86	28.06	44.15	115.16	122.79	129.34	129.96	112.31	143.00	39.92	119.65	-----
2i	160.17	46.22	28.18	44.05	114.21	132.25	125.09	132.48	111.89	142.26	40.14	114.94	-----

FIGURA 40

EXPANSIÓN Y COMPARACIÓN DE ALGUNAS ZONAS DEL ESPECTRO DEPT-135 (I) Y ^{13}C -RMN (II) DEL COMPUESTO **2F**

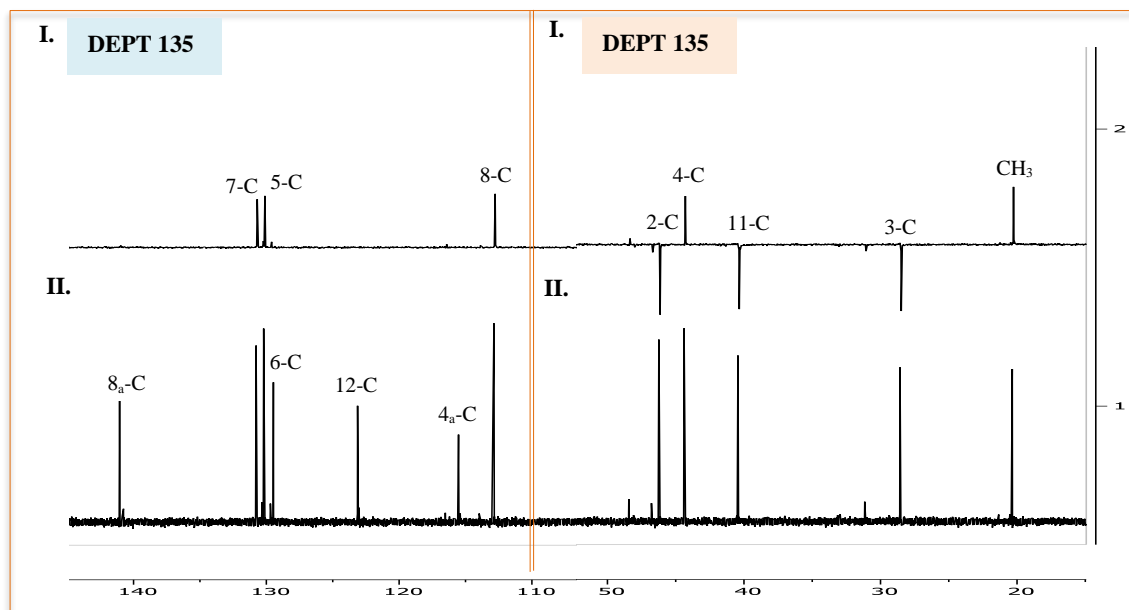
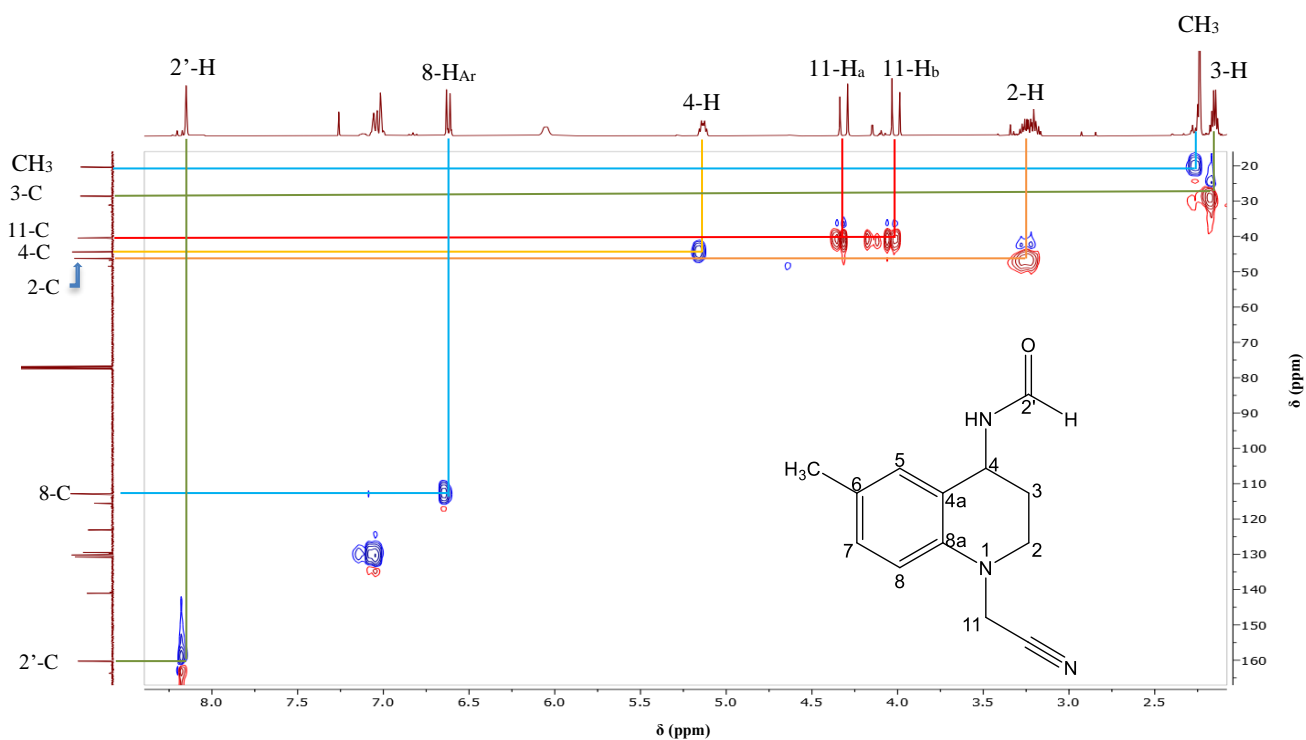


FIGURA 41

ESPECTRO DE CORRELACIÓN HETERONUCLEAR HSQC DE LA *N*-(1-(CIANOMETIL)-6-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL)FORMAMIDA **2F**



7.3 Obtención de los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima (**3a-i**), a partir de las *N*-cianometil tetrahydroquinolinas precursoras **2a-i**

Para llevar a cabo la síntesis de las acetimidamidas derivadas de las *N*-cianometil tetrahydroquinolinas se desarrolló una reacción de adición nucleofílica sobre el grupo nitrilo presente en la estructura molecular de cada una de las THQs (**2a-i**) obtenidas en el paso sintético anterior, empleando hidroxilamina (NH_2OH) al 50% en solución acuosa y etanol (EtOH) como disolvente, bajo condiciones de reflujo y atmósfera abierta durante 4 horas (**Esquema 24**). Se realizó la respectiva purificación empleando cromatografía en columna (CC), con lo que finalmente se accedió a los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima **3a-i** (**Tabla 12**), con porcentajes de conversión aceptables (48-93%).

ESQUEMA 24

OBTENCIÓN DE LOS NUEVOS DERIVADOS TETRAHIDROQUINOLÍNICOS *N*'-AMIDOXIMA (**3A-J**), MEDIANTE UNA REACCIÓN DE ADICIÓN NUCLEOFÍLICA

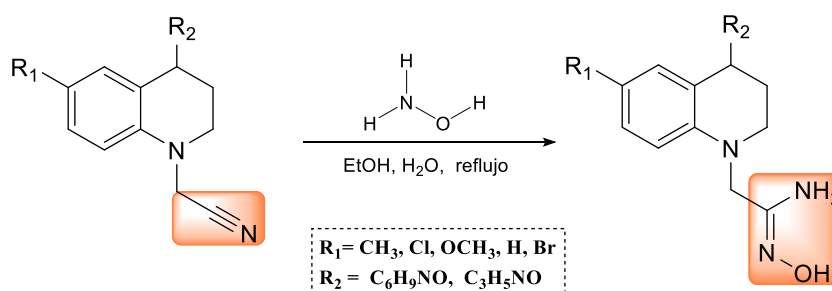


TABLA 12

PARÁMETROS FÍSICOQUÍMICOS DE LAS NUEVOS DERIVADOS TETRAHIDROQUINOLÍNICOS *N*-AMIDOXIMA (**3A-J**) OBTENIDAS

<i>Comp.</i>	<i>R</i> ₁	<i>R</i> ₂	<i>p.m.</i> , g/mol	<i>Estado físico</i>	<i>P.f.</i> (°C) ^a	<i>Rend.</i> (%) ^b
3a	CH ₃		302.554	Sólido café	175-177	92
3b	Cl	NVP	322.610	Sólido naranja	168-170	67
3c	OCH ₃		318.625	Aceite café	N.A.	92

3d	H		288.504	Sólido blanco	160-163	73
3e	Br		368.558	Sólido blanco	179-181	89
3f	CH ₃		262.473	Sólido blanco	153-155	93
3g	OCH ₃		278.506	Sólido café	125-127	83
3h	H	NVF	248.290	Aceite naranja	N.A.	48
3i	Br		327.180	Aceite café	N.A.	53
3j	Cl		282.730	N.A.	N.A.	N.R

^a Sin corregir; ^bRendimiento posterior a purificación por CC. N.A = No aplica. N.R = No reaccionó.

- **Nota:** Dado que no se obtuvo el compuesto **2j**, no fue posible obtener su respectivo derivado **3j**.

La elucidación molecular de los compuestos **3a-i** obtenidos se realizó empleando técnicas instrumentales como espectroscopia IR, RMN mono y bidimensional, espectrometría de masas (ESI-MS), así como la identificación de propiedades fisicoquímicas. El análisis de los espectros IR de los nuevos derivados de las *N*-cianometil tetrahydroquinolinas, permitió identificar la transformación de la molécula dada la presencia o ausencia de bandas características.

En la **Figura 42**, se presenta el espectro infrarrojo (IR) del compuesto **3a** derivado de la *N*-cianometil tetrahydroquinolina **2a**, en el cual se observan las señales de absorción comprendidas entre 3327-3474 cm⁻¹ relacionadas con la vibración de tensión del enlace N-H presente en el fragmento amidoxima de la nueva molécula obtenida. Se evidencia la banda ancha característica de las vibraciones de tensión del enlace O-H (3159 cm⁻¹); así como las vibraciones de tensión de los enlaces C-H (2889.19 cm⁻¹) y C=C (1510 cm⁻¹) correspondientes al anillo aromático. Pese a que la banda de intensidad fuerte situada en 1663 cm⁻¹ se vincula con la vibración de tensión del enlace C=O del anillo pirrolidónico, puede presentar solapamiento con la banda correspondiente al estiramiento del enlace C=N (≈ 1640 cm⁻¹).

Análogamente, se presenta en la **Figura 43** el espectro IR del compuesto **3f**, en el cual son notorias las bandas representativas mencionadas anteriormente; es notoria una banda ancha prominente entre $3000\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$, que incluye las vibraciones de tensión de los enlaces N-H tanto del fragmento amidoxima como del fragmento formamido, así como la vibración de tensión O-H. Cabe mencionar que la banda de absorción de los compuestos **2a-i** situada aproximadamente entre $2260\text{-}2222$ y atribuida al estiramiento $\text{C}\equiv\text{N}$, es ausente en los espectros IR de los nuevos compuestos **3a-i**. El análisis de los espectros IR permitió dar una primera confirmación de que la conversión del grupo nitrilo en grupo amidoxima se llevó a cabo.

FIGURA 42

ESPECTRO IR DE LA *N'*-HIDROXI-2-(6-METIL-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (**3A**)

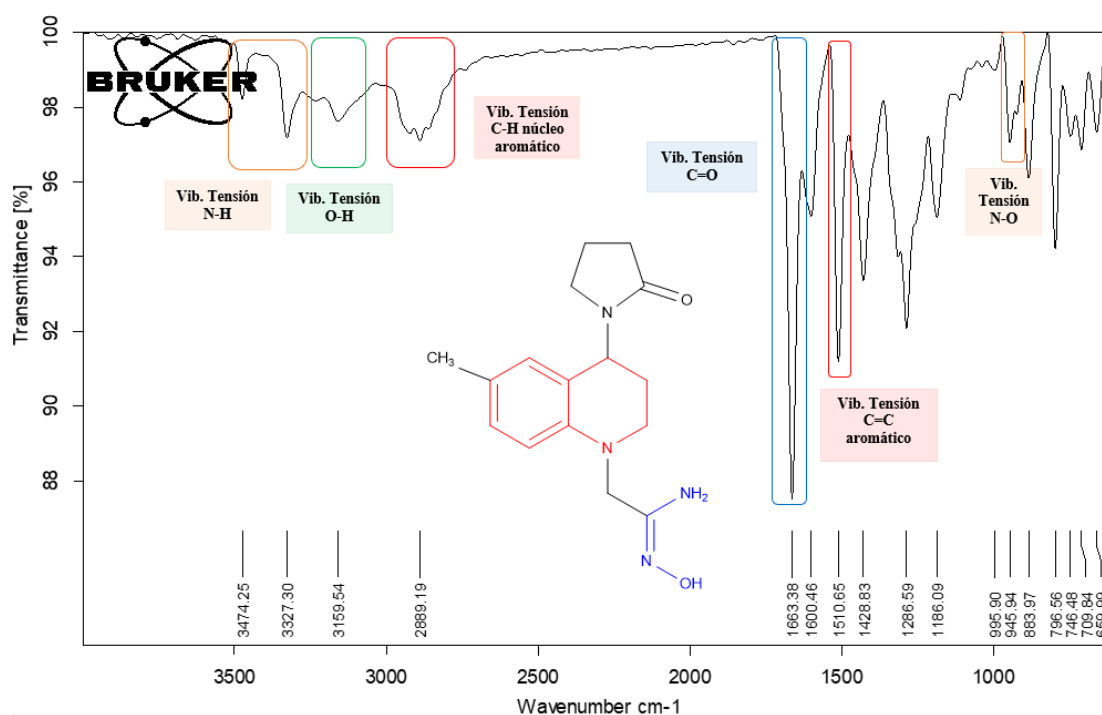
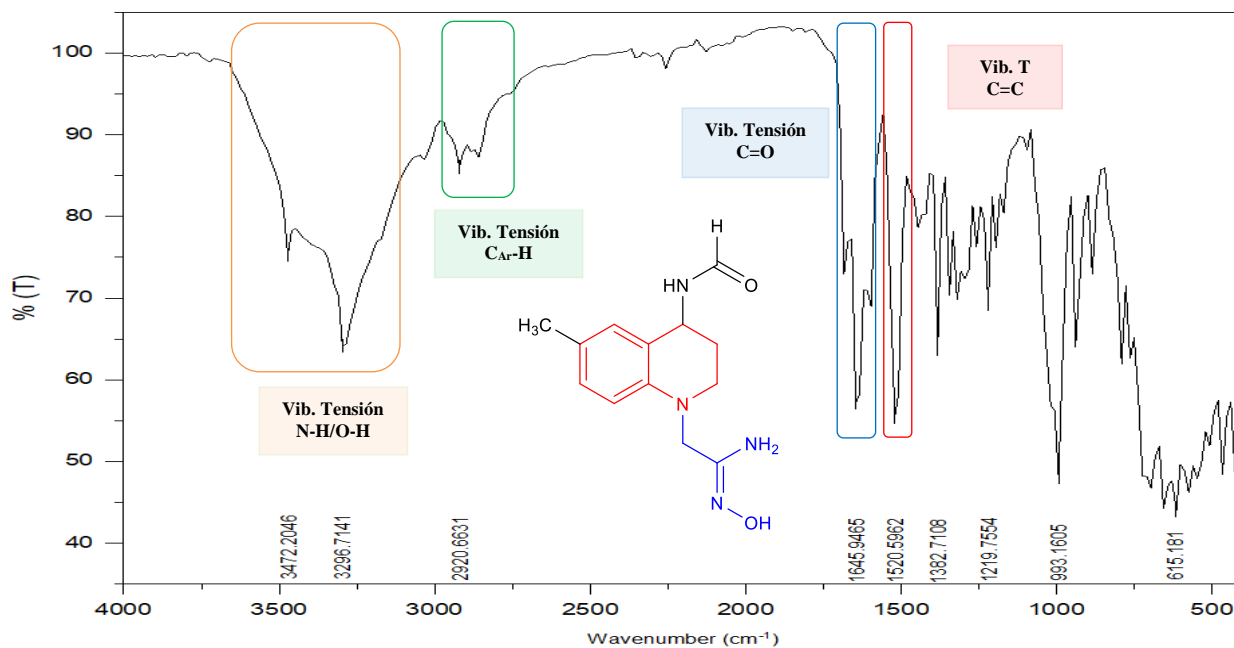


FIGURA 43

Espectro IR de la *N*'-hidroxi-2-(4-formamido-6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)acetimidamida (**3f**)



En la **Tabla 13** se resumen los valores asociados a las bandas de absorción en el IR características de cada una de los derivados tetrahidroquinolínicos *N*-amidoxima (**3a-i**) sintetizados.

TABLA 13

CARACTERÍSTICAS ESPECTRALES DE IR DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS **3A-I**

Comp.	Bandas de absorción en el espectro IR (cm ⁻¹)				
	Vib. T N-H	Vib T O-H	Vib. T C _{Ar} -H	Vib. T C=O	Vib. T C=C (Ar)
3a	3474-3327	3018-3130	2889	1663	1510
3b	3456-3337	3336-3000	2924	1665	1499
3c	3500-3000	3500-3000	2925	1663	1507

<u>3d</u>	3500-3000	3500-3000	2983	1734	1503
<u>3e</u>	3448-3331	3250-3140	2891	1666	1502
<u>3f</u>	3500-3000	3500-3000	2920	1645	1520
<u>3g</u>	3700-3500	3500-3200	2924	1645	1508
<u>3h</u>	3500-3400	3300-3000	2869	1658	1508
<u>3i</u>	3500-3000	3500-3000	2925	1658	1495

Con el objetivo de determinar las masas nominales de los compuestos obtenidos, se empleó la técnica de espectrometría de masas con nebulización por electrospray (ESI-MS) en modo positivo. Los nuevos derivados mostraron la presencia de sus respectivos iones moleculares ($[M]^{+}$), así como diferentes aductos entre el ion molecular de cada uno de los compuestos sintetizados y el ion sodio con relación m/z o fragmentos moleculares por pérdida de grupos lábiles, como se resume en la **Tabla 14**.

TABLA 14.

SEÑALES CARACTERÍSTICAS CORRESPONDIENTES A LA RELACIÓN M/Z DE LOS ADUCTOS MOLECULARES DE DE LOS DERIVADOS TETRAHIDROQUINOLÍNICOS *N*-AMIDOXIMA 3A-H

Comp.	M (g/mol)	Full scan (m/z)		
		$[M]^{+}$	$[2M]^{+}$	$[M+Na]^{+}$
3a	302.38	302.554	N.D. ^a	325.606
3b	322.79	322.610	N.D. ^a	N.D. ^a
3c	318.38	318.625	N.D. ^a	341.623
3d	288.35	288.504	577.720	310.591
3e	367.25	368.558	N.D. ^a	390.756
Comp.		$[M]^{+}$	$[M+H]^{+}$	$[M-(CH_2NO)]^{+}$
3f	262.14	262.473	263.448	217.333
3g	278.14	278.506	279.498	233.375
3h	248.13	N.D. ^a	N.D. ^a	203.341

^a N.D. No detectado

En la **Figura 44**, se tomó como ejemplo el espectro de masas correspondiente al derivado *N'*-hidroxi-2-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)acetimidamida **3a**, en el cual se pueden observar cuatro señales representativas para la confirmación de la obtención de la molécula de interés, con relación *m/z* de 287.486, 302.554, 309.586 y 325.606 umas, las cuales corresponden al aducto formado por la pérdida del grupo metilo $[M-CH_3]^+$, la formación del ion molecular $[M]^+$, así como a aductos debidos la unión del ion de sodio como $[(M-CH_3)+Na]^+$ y $[M+Na]^+$, respectivamente. Por su parte, para el análisis de los derivados *N*-amidoxima con el grupo formamida, se presenta como ejemplo en la **Figura 45** el espectro de masas de la molécula **3f**, en el cual se observan tres señales representativas del compuesto de interés, con relación *m/z* de 262.473, 263.448, 217.333 umas, las cuales corresponden a la formación del ion molecular $[M]^+$, el aducto $[M+H]^+$ y la pérdida del grupo lábil formamida, respectivamente.

FIGURA 44

ESPECTRO DE MASAS (ESI-MS) DE LA *N'*-HIDROXI-2-(6-METIL-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2*H*)-IL)ACETIMIDAMIDA **3A**

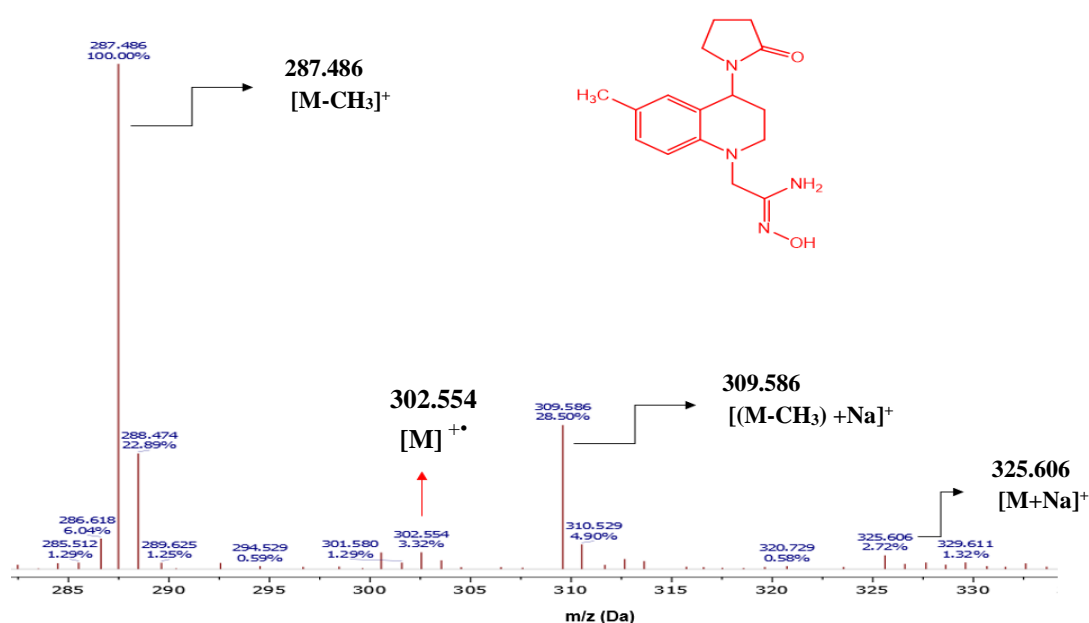
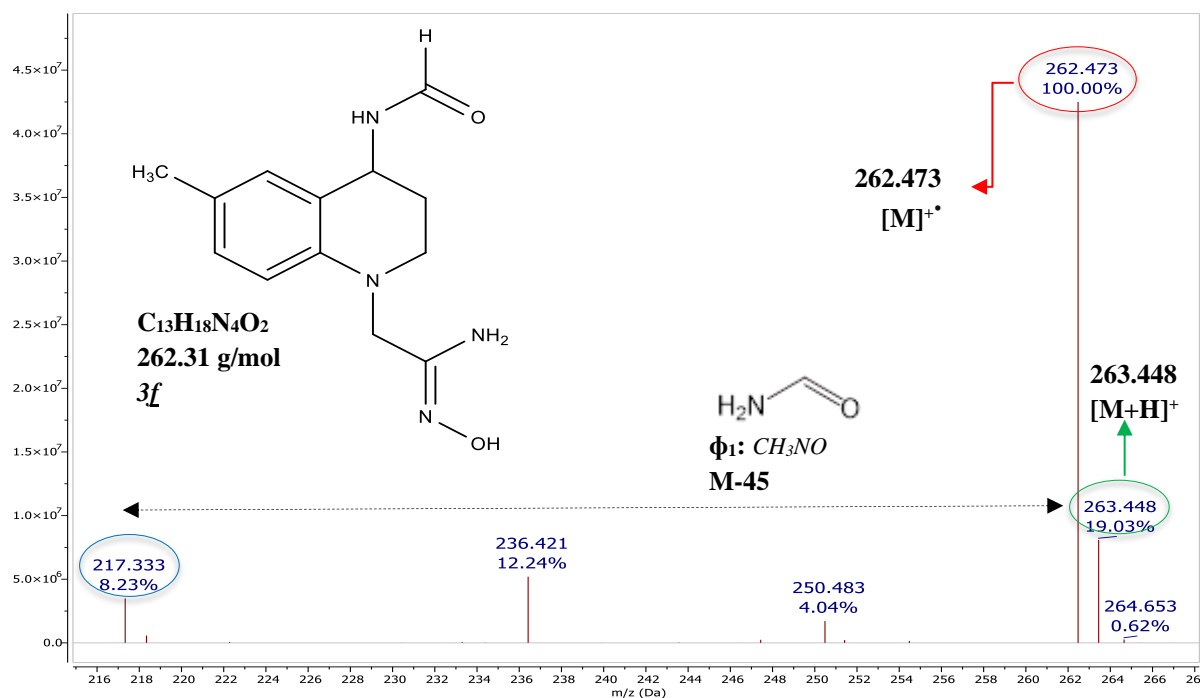


FIGURA 45

ESPECTRO DE MASAS (ESI-MS) DE *N'*-HIDROXI-2-(4-FORMAMIDO-6-METIL-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2*H*)-IL)ACETIMIDAMIDA **3f**



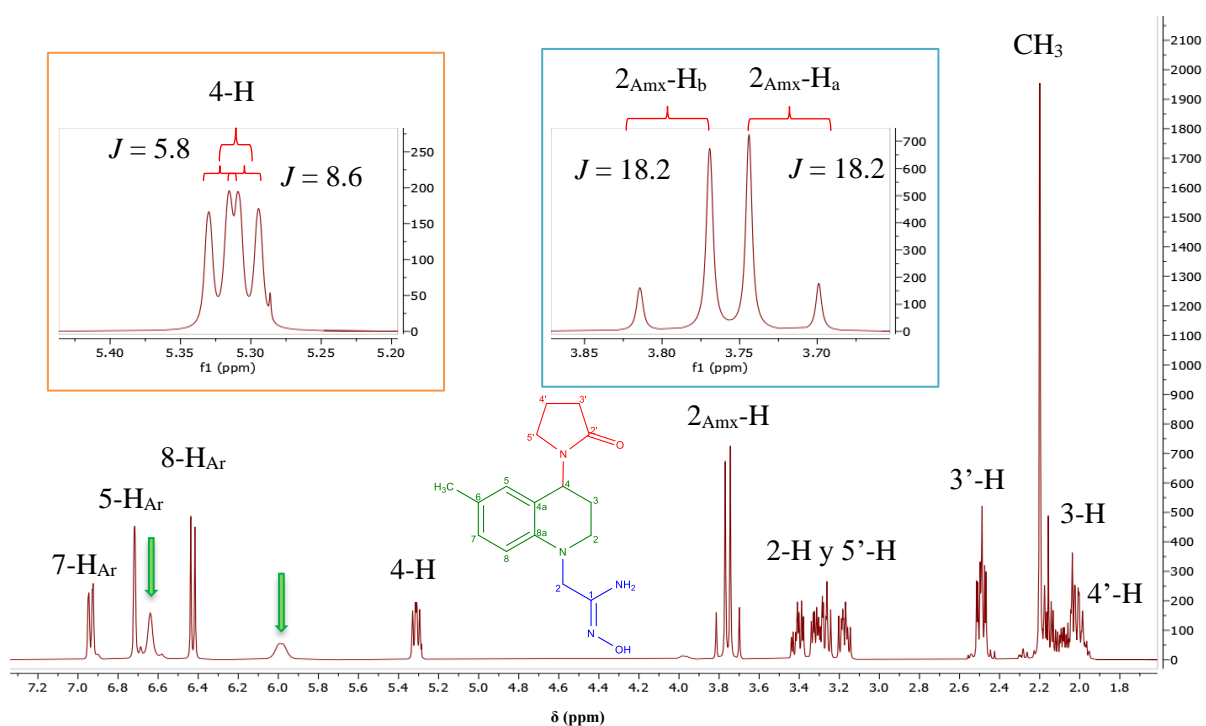
La completa elucidación molecular de los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima (**3a-i**) se complementó con el análisis de los experimentos de RMN mono (1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135) y bidimensionales (1H , 1H -COSY, HMBC y HSQC). Los espectros 1H -RMN permitieron identificar de forma adecuada cada uno de los protones presentes en las estructuras moleculares de los derivados tetrahydroquinolínicos **3a-i**, para ello se toma como ejemplo el espectro 1H -RMN (**Figura 46**) de la *N'*-hidroxi-2-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)acetimidamida (**3a**).

En el espectro obtenido se observa la presencia de todas las señales asociadas con el núcleo tetrahydroquinolínico, como el doblete de dobletes en 5.31 ppm asociado al protón 4-H, los protones 4'-H, 3-H, 3'-H, 5'-H y 2-H ubicados en la zona comprendida entre 2 y 4 ppm, así como los respectivos protones aromáticos 5- H_{Ar} , 7- H_{Ar} y 8- H_{Ar} situados entre 6.3 y 7.0 ppm, lo cual evidencia que el anillo heterocíclico no sufre ninguna alteración bajo las condiciones

de reacción empleadas. Por su parte, las señales entre 3.68 y 3.84 ppm corresponden a los protones metilénicos 2_{amx}-H del fragmento amidoxima en el nuevo derivado **3a**; en la **Figura 47** se presenta la comparación de espectros de la nueva molécula obtenida y su respectivo precursor.

FIGURA 46

ESPECTRO DE ^1H -RMN DE LA *N'*-HIDROXI-2-(6-METIL-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA **3A**

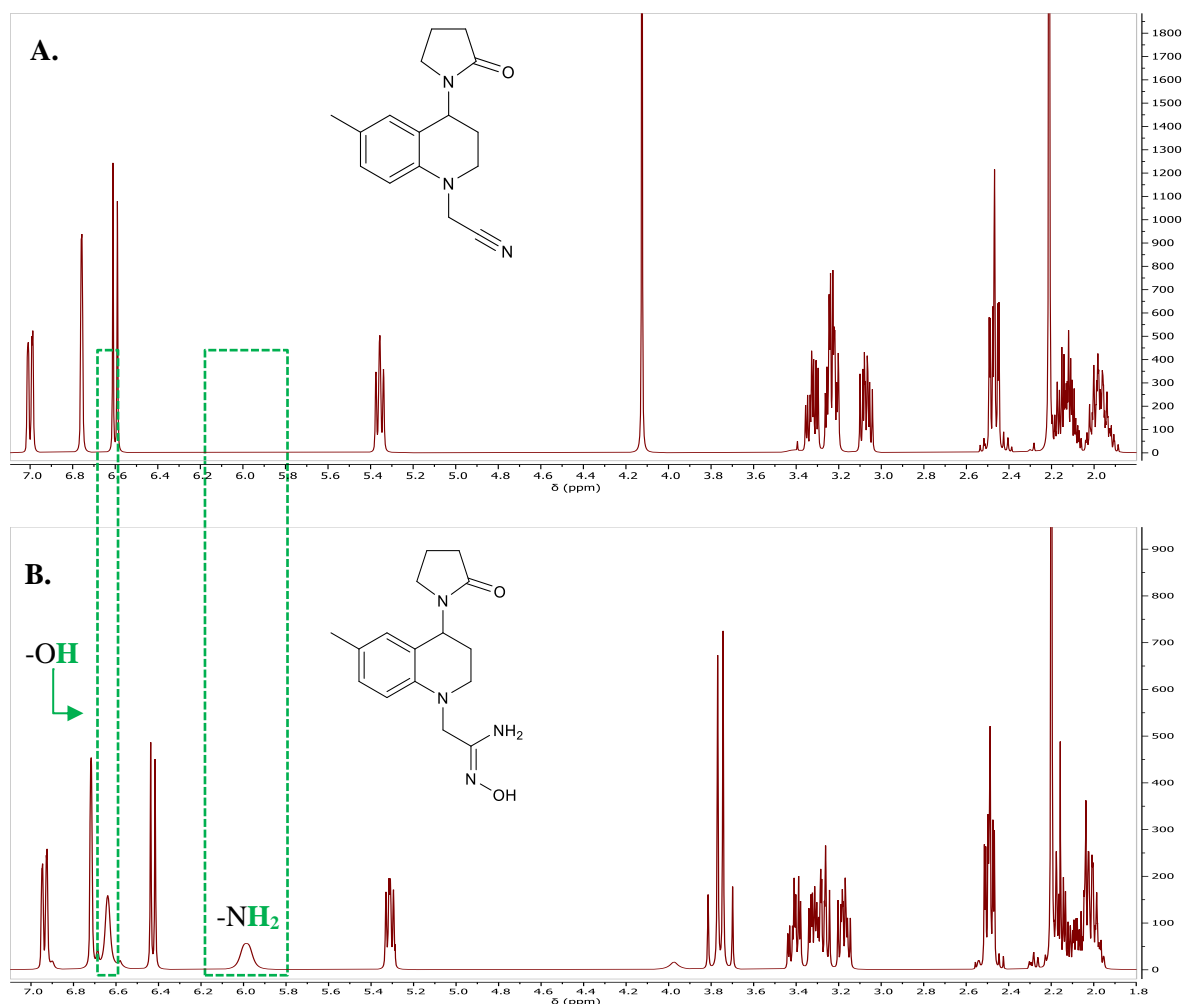


Adicionalmente, se puede evidenciar que la reacción de transformación del grupo nitrilo en amidoxima se llevó a cabo por la aparición de dos nuevas señales presentes como singletes anchos situados en 5.98 y 6.63 ppm correspondientes a los protones NH_2 y OH , respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ - ppm), en los cuales se pueden apreciar los protones NH_2 y OH en los diferentes compuestos **3a-i** son variables en función de la concentración y el disolvente empleado para el análisis, dada la formación de enlaces de hidrógeno, por lo que las condiciones experimentales determinan dónde aparecen.

Es por ello que no se denota una "posición absolutamente correcta" para la aparición de las señales de este tipo de protones, dado que sufren un rápido intercambio con otros protones presentes en solución, afectando su detección, desplazamiento químico y forma de pico.

FIGURA 47

COMPARACIÓN DE ESPECTROS ^1H -RMN DE THQ-CH₃ (A) Y AMX-CH₃ (B)

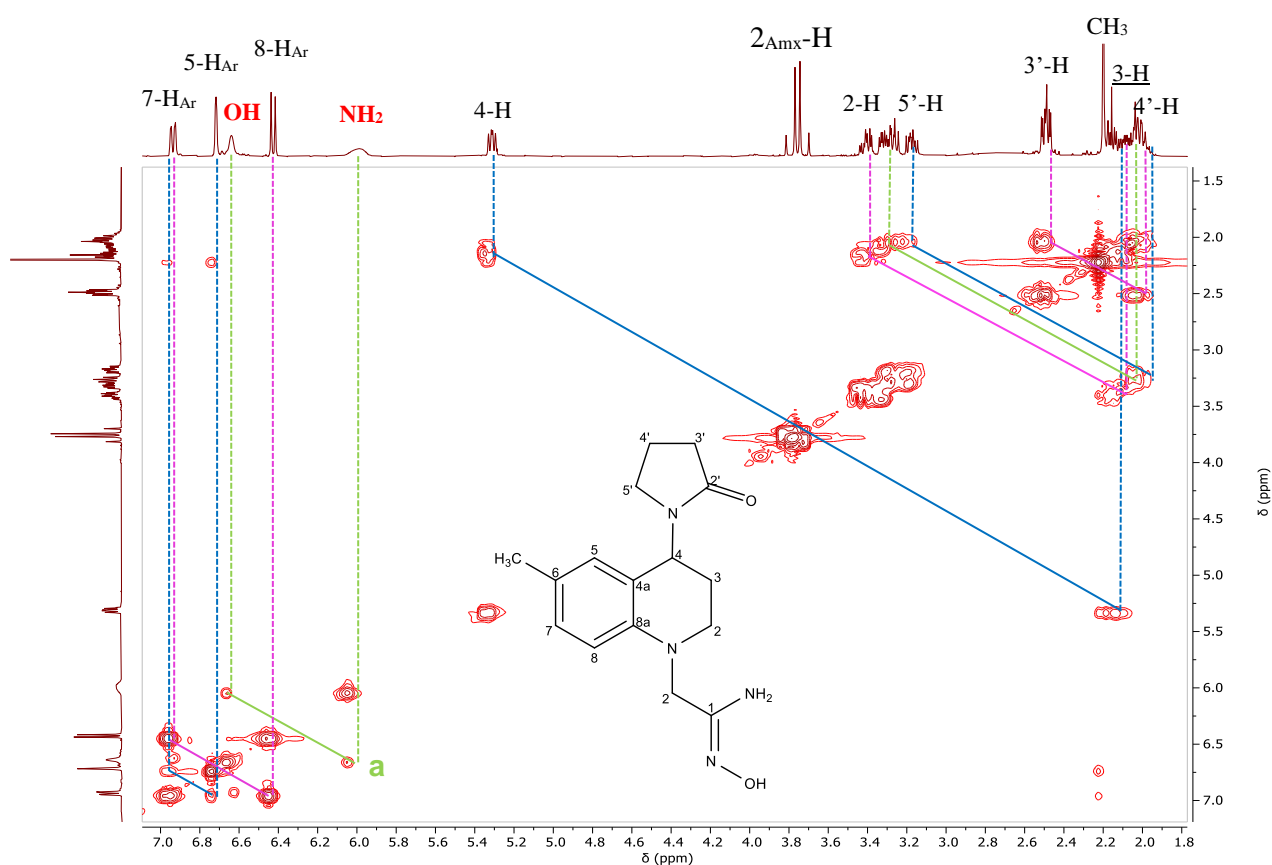


En base al estudio bidimensional ^1H , ^1H -COSY se corroboraron las asignaciones realizadas en las *N'*-hidroxi-2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)acetimidamidas. En el espectro ^1H , ^1H -COSY del compuesto **3a** (Figura 48) se indican algunas correlaciones importantes, como la correlación entre los protones NH₂ y OH

pertenecientes al nuevo fragmento amidoxima presente en la molécula (correlación **a**), así como se mantienen las demás correlaciones pertenecientes al núcleo tetrahydroquinolínico, lo cual es evidencia de que el anillo heterocíclico no sufrió ninguna alteración.

FIGURA 48

ESPECTRO ^1H , ^1H -COSY DE LA *N'*-HIDROXI-2-(6-METIL-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA **3A**



De igual forma, se presenta a manera de ejemplo el espectro ^1H -RMN (**Figura 49**) del derivado tetrahydroquinolínico *N*-amidoxima **3f**, para evidenciar la transformación de los compuestos con fragmento formamido, en el cual, con apoyo del estudio bidimensional ^1H , ^1H -COSY (**Figura 50**), permitió identificar cada uno de los protones presentes en la estructura molecular de forma inequívoca, logrando identificar dos nuevas señales correspondientes al fragmento amidoxima, mientras que las señales previamente identificadas para el núcleo

tetrahidroquinolínico se conservan. Los resultados obtenidos para todos los nuevos derivados se encuentran resumidos en la **Tabla 15**, donde se reportan todos los desplazamientos químicos de cada uno de los protones de los compuestos **3a-i**.

FIGURA 49

ESPECTRO DE ^1H -RMN DE LA N' -HIDROXI-2-(4-FORMAMIDO-6-METIL-3,4-DIHI-DROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA **3F**

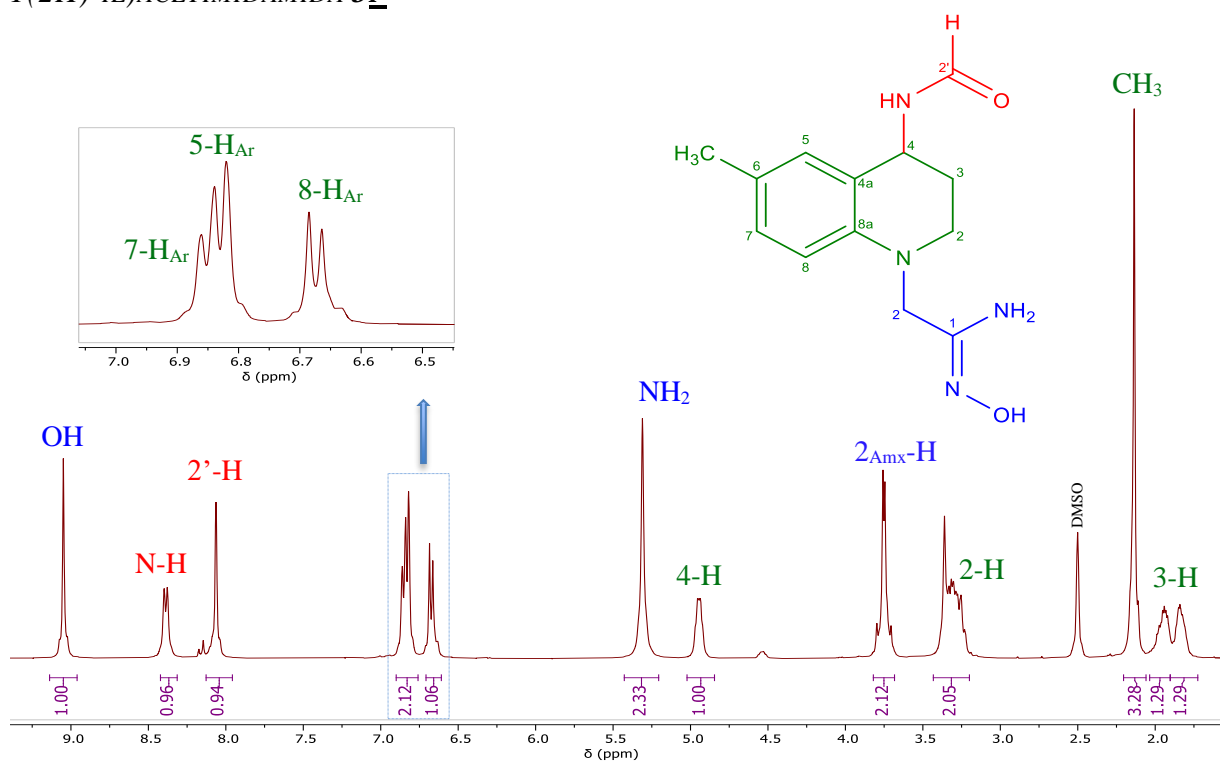
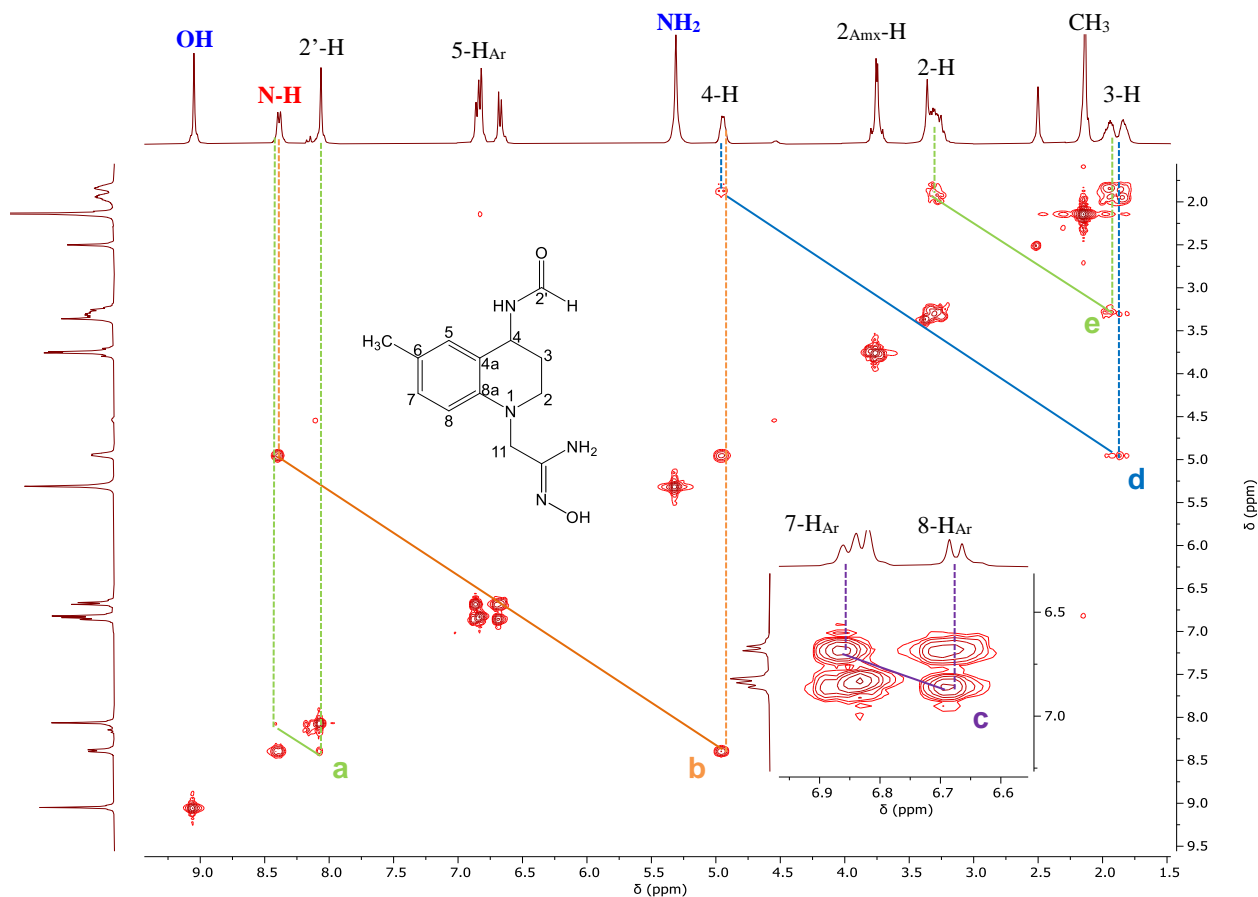


FIGURA 50

Espectro ^1H , ^1H -COSY de la *N*'-hidroxi-2-(4-formamido-6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)acetimidamida **3E**



El análisis de los espectros de ^{13}C -RMN permite continuar corroborando elucidación molecular de los compuestos **3a-i**, así como el éxito de la síntesis realizada. En los espectros de carbono obtenidos se pueden observar todas las señales correspondientes a cada uno de los carbonos presentes en los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima. En la **Figura 51** se presenta a modo de ejemplo el espectro ^{13}C -RMN de la *N*'-hidroxi-2-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)acetimidamida **3a**, con sus respectivas asignaciones, las cuales se realizaron teniendo en cuenta las correlaciones directas entre protones y carbonos observadas en el espectro bidimensional HSQC (**Figura 52**) del compuesto. Por su parte, los espectros DEPT-135 permitieron diferenciar los carbonos secundarios, de los primarios, terciarios y cuaternarios.

TABLA 15

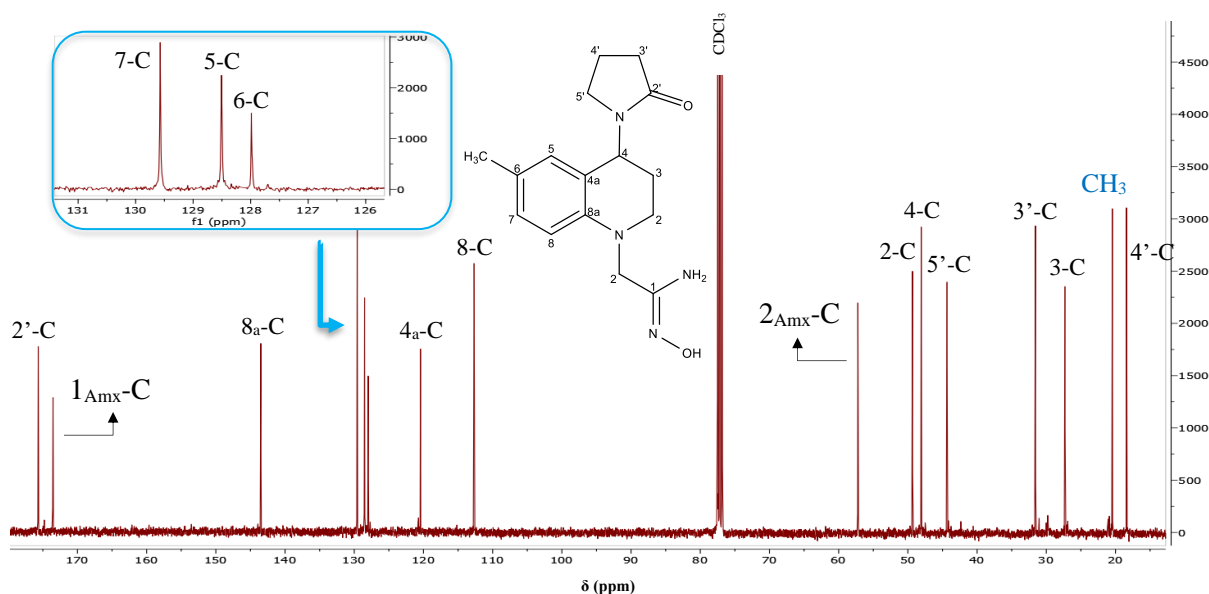
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS, MULTIPLICIDAD Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DE LOS PROTONES TETRAHIDROQUINOLÍNICOS EN LOS ESPECTROS DE $^1\text{H-RMN}$ DE LOS NUEVOS DERIVADOS DE THQ 3A-I

Datos de $^1\text{H-RMN}$ (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])																
Comp.	Anillo pirrolidínico				Anillo tetrahidroquinolínico								Fragmento amidoxima			Otros protones
	4'-H	3'-H	5'-H _a	5'H _b	3-H	2-H _a	2-H _b	4-H	5-H	7-H	8-H	2 _{Amx} -H	NH ₂	OH	R	
<u>3a</u>	1.91 – 2.19 m	2.40 – 2.58 m	3.17 ddd, J = 9.7, 8.1, 5.3	3.22 – 3.35 m	1.91 – 2.19 m	3.36 – 3.45 m	3.22 – 3.35 m	5.31 dd, J = 8.5, 5.7	6.66 – 6.74 m	6.94 dd, J = 8.4, 2.1	6.43 d, J = 8.4	3.68 – 3.84 dd	5.85 – 5.98 s	6.64 s	2.20 s (6-CH ₃)	
<u>3b</u>	2.01 – 2.22 m	2.45 – 2.59 m	3.15 – 3.23 m	3.24 – 3.37 m	2.01 – 2.22 m	3.37 – 3.48 m	3.24 – 3.37 m	5.37 dd, J = 9.4, 5.8	6.87 dd, J = 2.5, 1.1	7.09 dd, J = 9.0, 2.5	6.70 d, J = 8.8	3.90 s	4.79 s	8.03 s	-----	
<u>3c</u>	1.93 – 2.13 m	2.39 – 2.52 m	3.16 dd, J = 8.1, 5.2	3.20 – 3.31 m	1.93 – 2.13 m	3.31 – 3.41 m	3.20 – 3.31 m	5.33 dd, J = 8.9, 5.9	6.47 dd, J = 3.0, 1.0	6.69 dt, J = 8.9, 2.6, 1.2	6.43 d, J = 8.9	3.60 – 3.77 m	4.83 s	6.30 s	3.60 – 3.77 m (6-CH ₃)	
<u>3d</u>	2.06 m	2.52 t, J = 8.1	3.12 – 3.22 m	3.29 dt, J = 15.8, 6.9	2.06 m	3.41 q, J = 6.4	3.29 dt, J = 15.8, 6.9	5.42 dd, J = 9.0, 5.7	6.79 d, J = 8.3	6.93 d, J = 7.6	6.75 t, J = 7.6	3.87 – 4.00 m	4.83 s	-----	7.16 t, J = 7.7 (6-H)	
<u>3e</u>	1.80 – 2.10 m	2.24 – 2.43 m	.9 ddd, J = 9.4, 8.0, 5.4	3.25 ddd, J = 9.4, 7.8, 6.5	1.80 – 2.10 m	3.47 ddd, J = 11.8, 10.1, 3.4	3.29 – 3.40 m	5.10 dd, J = 9.9, 5.3	6.77 dd, J = 2.5, 1.1	7.14 d, J = 8.9, 2.5	6.65 d, J = 8.9	3.78 t, J = 16.1	5.37 s	9.06 s	-----	

Comp.	Fragmento formamida		Anillo tetrahidroquinolínico								Fragmento amidoxima			Otros protones
	N-H	2'-H	3-H _a	3-H _b	2-H	4-H	5-H	7-H	8-H	2 _{Amx} -H	NH ₂	OH	R	
<u>3f</u>	8.39 d, J = 8.6	8.06 s	1.73 – 1.91 m	1.95 m	3.20 – 3.38 m	4.94 q, J = 6.3	6.83 q, J = 9.4	6.67 d, J = 8.4	3.75 p, J = 16.0	5.31 s	9.05 s	2.06 – 2.20 m (6-CH ₃)		
<u>3g</u>	8.35 – 8.50 m	7.97 – 8.22 m	1.73 – 2.12 m		3.15 – 3.48 m	4.88 – 5.04 m	6.51 – 6.84 m		3.70 – 3.84 m	5.16 – 5.52 m	8.87 – 9.19 m	3.54 – 3.69 m (6-OCH ₃)		
<u>3h</u>	8.33 d, J = 8.3	8.01 s	1.58 – 1.96 m		3.05 – 3.20 m	4.86 – 5.02 m	7.07 t, J = 8.0	6.96 q, J = 8.0	6.52 m	3.74 m	5.18 – 5.32 m	9.00 s	6.69 t, J = 8.2	
<u>3i</u>	7.41 t, J = 4.3	8.12 dd, J = 4.3, 1.8	2.44 m	2.61 m	3.48 – 3.56 m	4.65 d, J = 5.2	7.24 – 7.35 m		6.58 – 6.65 d, J = 9.1	4.80 dd, J = 7.6, 5.8	5.30 s	9.68 s	-----	

FIGURA 51

ESPECTRO ^{13}C -RMN DE LA *N'*-HIDROXI-2-(6-METIL-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA **3A**



En la **Figura 53** se presenta una ampliación de una zona en el espectro de ^{13}C -RMN (**Figura 53, a**) y DEPT-135 (**Figura 53, b**), en la cual se registran señales de los carbonos 5'-C, 2-C y 2_{amx}-C (carbonos secundarios) diferenciados por inversión de fase de la señal del carbono 4-C (carbono primario).

De igual manera, se realizó la elucidación para los derivados que presentan el fragmento formamido, por lo cual a manera de ejemplo se presenta en la **Figura 54** el espectro ^{13}C -RMN de la molécula **3f**, con la respectiva identificación de cada señal asociada a cada uno de los carbonos presentes en la estructura molecular; este análisis se verificó de igual forma con apoyo de los experimentos bidimensionales realizados, como el de HSQC presentado en la **Figura 55**.

FIGURA 52

ESPECTRO DE CORRELACIÓN HETERONUCLEAR HSQC DE LA N'-HIDROXI-2-(6-METIL-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4 DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA **3A**

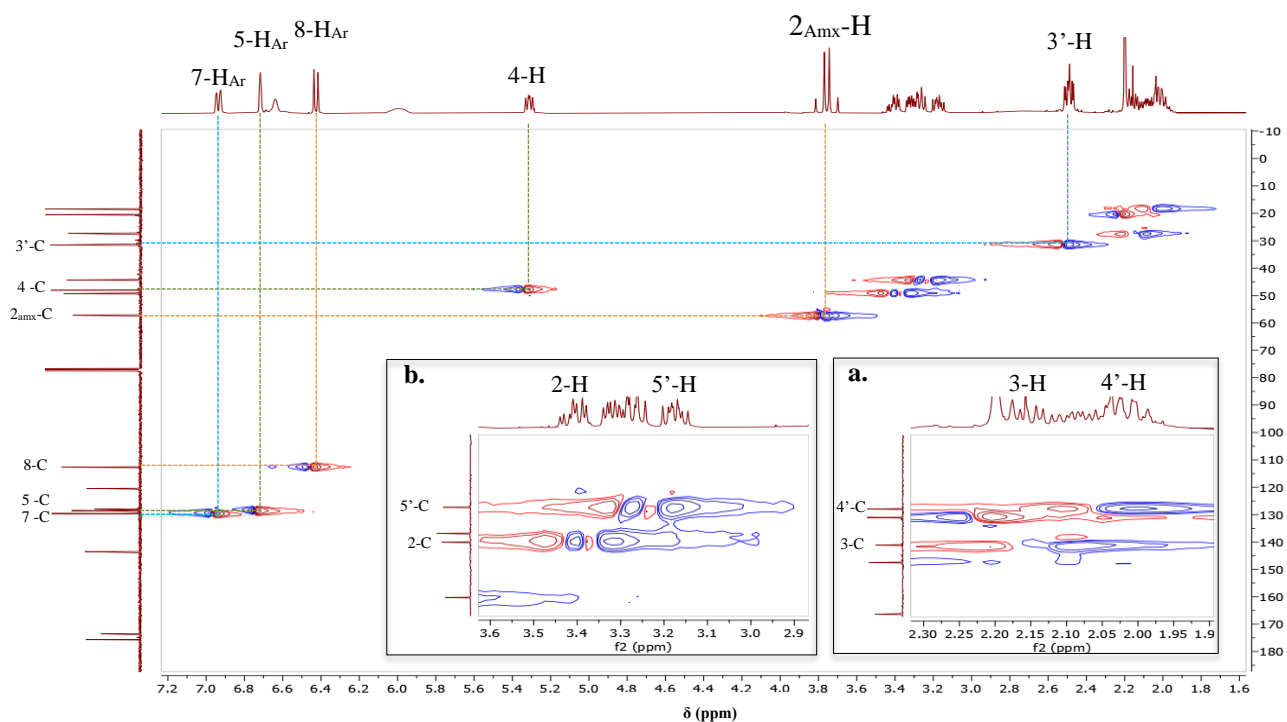


FIGURA 53

EXPANSIÓN Y COMPARACIÓN DE ALGUNAS ZONAS DEL ESPECTRO ^{13}C -RMN (A) Y DEPT-135 (B) DEL COMPUESTO **3A**

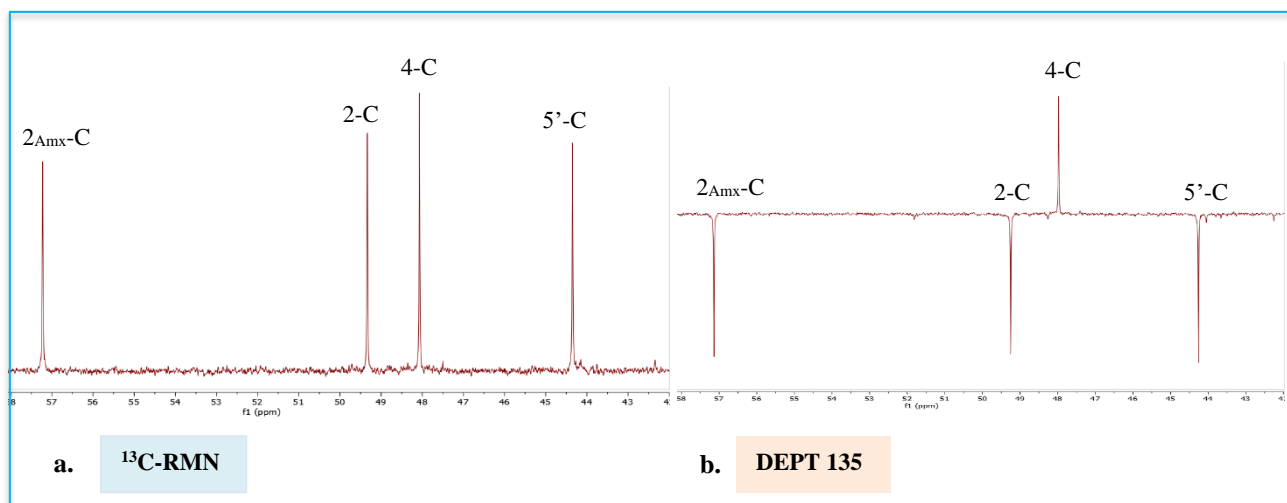
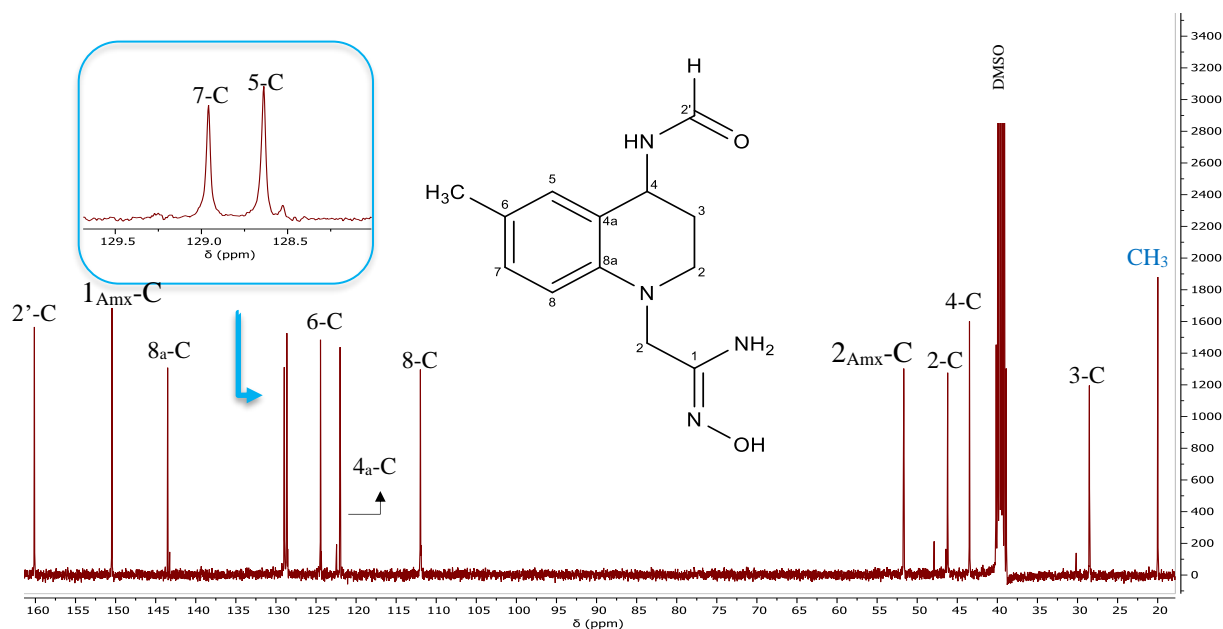


FIGURA 54

ESPECTRO DE ^{13}C -RMN DE LA *N'*-HIDROXI-2-(4-FORMAMIDO-6-METIL-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA **3f**



El empleo de los espectros HSQC permitió identificar que las señales atribuidas a los protones del grupo hidroxilo y amino del fragmento amidoxima no presentan acoplamiento directo con ningún carbono, así como contribuyó a esclarecer algunas señales de protones solapadas en diferentes multipletes, como es el caso de los protones 4'-H y 3-H (**Figura 52, a**) y los protones 5'-H y 2-H (**Figura 52, b**) de la molécula **3a** y los protones 7-H_{Ar} y 5-H_{Ar} de la molécula **3f** (**Figura 55, a**).

Finalmente, en la **Tabla 16** se resumen todas las asignaciones de los respectivos carbonos para cada uno de los nuevos compuestos **3a-i** obtenidos.

FIGURA 55

ESPECTRO DE CORRELACIÓN HETERONUCLEAR HSQC DE LA *N'*-HIDROXI-2-(4-FORMAMIDO-6-METIL-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA **3f**

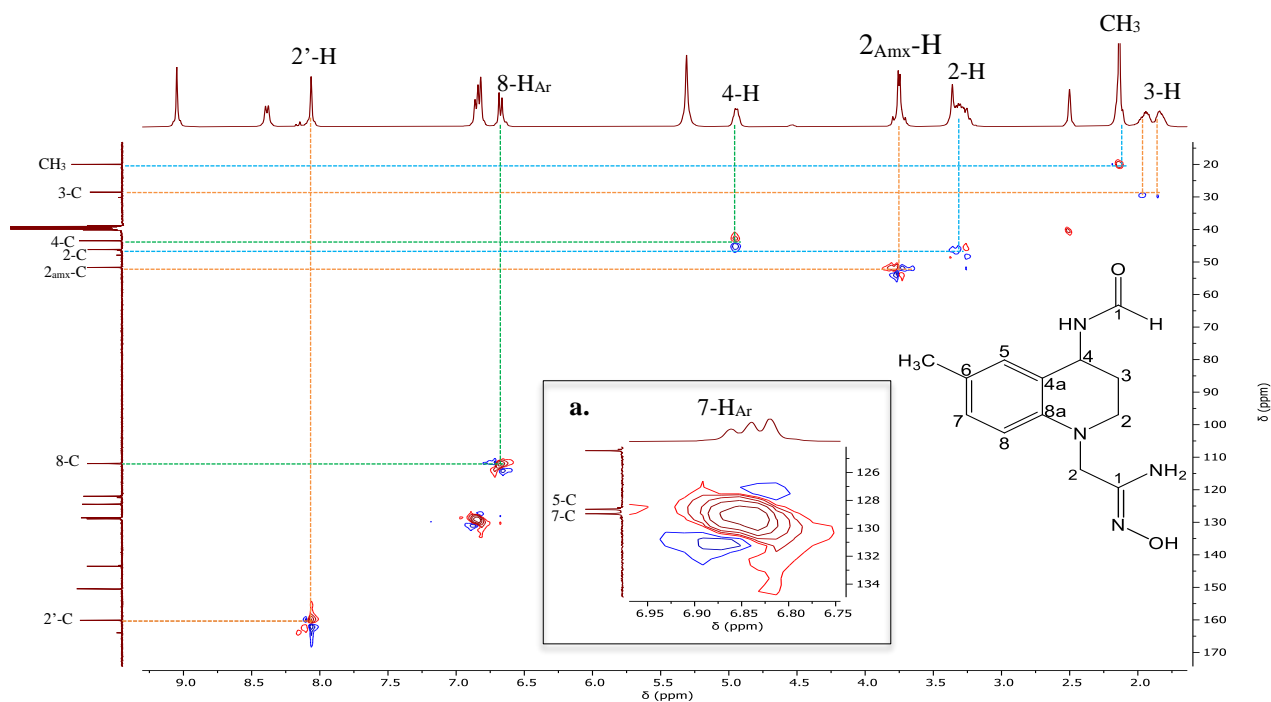


TABLA 16.

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS EN LOS ESPECTROS DE ^{13}C -RMN DE LOS DERIVADOS TETRAHIIDROQUINOLÍNICOS *N*-AMIDOXIMA **3A-I**

Comp.	Datos de ^{13}C -RMN (δ [ppm])															
	Carbonos pirrolidínico				Carbonos tetrahidroquinolínico								Otros carbonos			
	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	1Amx-C	2Amx-C	R
3a	75.6 6	31.5 7	18.4 0	44. 35	49.34	27.3 0	48.0 7	120. 43	128. 51	127. 99	129. 57	112. 69	143. 49	173.5 3	57.23	20.4 5 (6-CH ₃)
3b	75.7 6	31.4 1	18.4 1	43. 78	48.36	26.6 0	47.8 7	122. 43	127. 40	123. 16	128. 81	113. 73	129. 90	144.9 0	52.16	----
3c	75.6 2	31.4 0	18.3 2	43. 92	49.51	27.1 0	48.0 7	140. 13	113. 90	113. 65	114. 15	122. 04	152. 65	173.6 7	55.77	57.6 4 (6-OCH ₃)
3d	75.5 7	31.4 4	18.3 0	43. 84	48.06	26.7 2	47.9 2	120. 58	128. 81	127. 94	128. 89	112. 33	130. 89	167.7 8	51.89	----

3g	74.9 9	31.1 4	18.3 4	43. 25	48.34	26.0 8	47.5 9	122. 64	128. 88	107. 32	130. 90	114. 42	145. 88	150.0 0	51.57	----
Comp.	Fragmento formamida				Carbonos tetrahydroquinolónicos								Otros carbonos			
	2'-C				2-C	3-C	4-C	4_a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8_a-C	1_{Amx}-C	2_{Amx}-C	R
3f	160.13				46.20	28.5 2	43.4 8	121. 99	128. 64	124. 44	128. 96	111. 98	143. 51	150.4 5	51.68	19.9 8 (6- CH ₃)
3g	160.71				46.79	29.0 3	44.1 7	140. 61	114. 43	113. 60	114. 49	123. 84	151. 04	151.2 0	52.56	55.8 2 (6- OCH 3)
3h	160.15				46.16	28.2 3	43.5 4	121. 95	128. 45	128. 13	128. 84	111. 67	145. 54	150.2 8	51.46	----
3i	162.29				47.79	28.0 1	46.9 6	115. 07	132. 27	116. 71	132. 42	110. 43	145. 25	149.3 1	55.17	----

8 Conclusiones

Se identificó que la ruta idónea para la obtención de las *N*-cianometil anilinas es la reacción de sustitución nucleofílica de tipo Finkelstein (Ruta 2), dado que permitió acceder a las anilinas sustituidas de forma eficaz, empleando reactivos de fácil manipulación y con porcentajes de conversión altos.

Se llevó a cabo la síntesis de una nueva serie de *N*-cianometil tetrahydroquinolinas **2a-i**, empleando la reacción de Povarov catiónica de tres componentes, mediante una metodología “one-pot” entre *N*-cianometil anilinas, formaldehído y *N*-vinil pirrolidona/formamida. Adicionalmente, se determinó que, en esta reacción en particular, los ácidos de Lewis resultan más apropiados en comparación con los ácidos de Brønsted empleados; específicamente se identificó el cloruro de bismuto (III) como el catalizador óptimo para el desarrollo de la reacción con rendimientos entre el 48-98%, por lo cual, la reacción de Povarov catiónica de tres componentes demostró ser una metodología sencilla, confiable y eficaz en la obtención de las *N*-cianometil tetrahydroquinolinas, destacando por sus condiciones suaves de reacción y mínima formación de subproductos. Así mismo, se identificó que en la síntesis de los compuestos **2f-i** en los que se empleó el alqueno *N*-vinilformamida (NVF), los rendimientos de reacción disminuyeron frente a sus homólogos **2a-e** en los cuales se empleó *N*-vinil-2-pirrolidona (NVP).

Los compuestos clorados supusieron un reto para el desarrollo de la ruta sintética. Para el compuesto **2b**, pese al bajo rendimiento y difícil purificación, fue posible su obtención de manera convencional; sin embargo, el sistema tetrahydroquinolínico **2i** no mostró resultados en su obtención con las condiciones de reacción empleadas en este trabajo de investigación.

Se accedió de forma eficiente a una nueva quimioteca de derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima (**3a-i**) por medio de un ataque nucleofílico sobre el fragmento cianometil de las tetrahydroquinolinas intermediarias (**2a-i**); la metodología se desarrolla bajo condiciones sencillas y cortos tiempos de reacción, lo cual demuestra que la ruta sintética empleada es promisorio para el acceso a cada uno de los compuestos de interés.

Finalmente, se sintetizaron dieciocho (18) nuevos compuestos entre núcleos tetrahydroquinolínicos y sus respectivos derivados *N*-amidoxima, cuyas propiedades físicas y espectroscopias son reportadas por primera vez. La completa elucidación estructural de las moléculas obtenidas fue posible gracias a la integración de técnicas instrumentales como espectroscopia infrarroja (IR), espectrometría de masas (ESI-MS), resonancia magnética nuclear unidimensional (¹H-RMN y ¹³C-RMN) y bidimensional (COSY, HSQC y HMBC).

El presente trabajo ofrece oportunidades para explorar el potencial antioxidante y otras aplicaciones de interés medicinal de los derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoxima desarrollados en este estudio.

9 Perspectivas

- Analizar el empleo de condiciones de reacción más afines a la química verde, implementando microondas y ultrasonido para las síntesis.
- Para los compuestos clorados, se recomienda buscar otras metodologías sintéticas para llevar a cabo la formación del anillo tetrahydroquinolínico, donde se asegure la formación del producto.
- Evaluar la eficiencia de la ruta sintética “*one-pot*”, que involucre la síntesis de los derivados tetrahydroquinolínicos *N*-amidoximas directamente desde las *N*-cianometil anilinas, formando *in situ* los intermediarios tetrahydroquinolínicos.
- Estudiar nuevas transformaciones sobre fragmento cianometil, en búsqueda de ampliar la quimioteca de derivados del núcleo tetrahydroquinolínico propuesto en el presente trabajo, con el objeto de evaluar su perfil antioxidante, de modo que se pueda establecer una relación estructura-actividad.
- Evaluar la actividad antioxidante de los compuestos tetrahydroquinolínicos (**2a-i**) y sus compuestos derivados (**3a-i**) sintetizados.

Referencias Bibliográficas

1. Aguila, B., Sun, Q., Cassady, H., Abney, C. W., Li, B., & Ma, S. (2019). Design strategies to enhance Amidoxime chelators for uranium recovery. *ACS Applied Materials & Interfaces*, *11*(34), 30919–30926. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b09532>
2. Ahmad, M., Chen, J., Yang, K., Shah, T., Naik, M., Zhang, Q., & Zhang, B. (2021). Preparation of amidoxime modified porous organic polymer flowers for selective uranium recovery from seawater. *Chemical Engineering Journal*, *418*, 129370. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.129370>
3. Amarowicz, R., Pegg, R. B., Rahimi-Moghaddam, P., Barl, B., & Weil, J. A. (2004). Free-radical scavenging capacity and antioxidant activity of selected plant species from the Canadian prairies. *Food Chemistry*, *84*(4), 551–562. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(03\)00278-4](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(03)00278-4)
4. Baker, K. W. J., Horner, K. S., Moggach, S. A., Paton, R. M., & Smellie, I. A. S. (2004). Synthesis of pyranosyl amidoximes by addition of amines to pyranosyl nitrile oxides. *Tetrahedron Letters*, *45*(48), 8913–8916. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.09.173>
5. Bakó, E. M., Horváth, K., Pálosi, E., & Korbonits, D. (1988). Formation of α -(acylamino)butyramide oximes from 5-substituted 3-(1-aminopropyl)-1,2,4-oxadiazoles: An astonishing hydrolytic transformation. *Chemische Berichte*, *121*(4), 723–726. <https://doi.org/10.1002/cber.19881210419>
6. Baykov, S., Semenov, A., Tarasenko, M., & Boyarskiy, V. P. (2020). Application of amidoximes for the heterocycles synthesis. *Tetrahedron Letters*, *61*(42), 152403. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152403>

7. Bedoya, L. M., Abad, M. J., Calonge, E., Saavedra, L. A., Gutierrez C., M., Kouznetsov, V. V., Alcami, J., & Bermejo, P. (2010). Quinoline-based compounds as modulators of HIV transcription through NF- κ B and SP1 inhibition. *Antiviral Research*, 87(3), 338–344. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.06.006>
8. Berger, O., Ortial, S., Wein, S., Denoyelle, S., Bressolle, F., Durand, T., Escale, R., Vial, H. J., & Vo-Hoang, Y. (2019). Evaluation of amidoxime derivatives as prodrug candidates of potent bis-cationic antimalarials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(16), 2203–2207. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.06.045>
9. Bernal, C. C., Vesga, L. C., Mendez-Sánchez, S. C., & Romero Bohórquez, A. R. (2020). Synthesis and anticancer activity of new tetrahydroquinoline hybrid derivatives tethered to isoxazoline moiety. *Medicinal Chemistry Research*, 29(4), 675–689. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02513-8>
10. Brainina, K., Stozhko, N., & Vidrevich, M. (2019). Antioxidants: Terminology, Methods, and Future Considerations. *Antioxidants*, 8(8), 297. <https://doi.org/10.3390/antiox8080297>
11. Buscemi, S., Cicero, M. G., Vivona, N., & Caronna, T. (1988). Heterocyclic photorearrangements. Photochemical behaviour of some 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles in methanol at 254 nm. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 25(3), 931–935. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570250344>
12. Castillo, J. C., Jiménez, E., Portilla, J., Insuasty, B., Quiroga, J., Moreno-Fuquen, R., ... & Abonia, R. (2018). Application of a catalyst-free Domino Mannich/Friedel-Crafts alkylation reaction for the synthesis of novel tetrahydroquinolines of potential antitumor activity. *Tetrahedron*, 74(9), 932-947.
13. Chowdhury, C., Das, B., Mukherjee, S., & Achari, B. (2012). Palladium-catalyzed approach for the general synthesis of (*E*)-2-arylmethylidene-*N*-tosylindolines and (*E*)-2-

- arylmethylidene-*N*-tosyl/nosyltetrahydroquinolines: Access to 2-substituted indoles and quinolines. *The Journal of Organic Chemistry*, 77(11), 5108–5119.
<https://doi.org/10.1021/jo300458v>
- 14.** da Rosa Monte Machado, G., Diedrich, D., Ruaro, T., Zimmer, A., Lettieri Teixeira, M., de Oliveira, L., Jean, M., Van de Weghe, P., de Andrade, S., Baggio Gnoatto, S. and Fuentefria, A., 2020. Quinolines derivatives as promising new antifungal candidates for the treatment of candidiasis and dermatophytosis. *Brazilian Journal of Microbiology*, 51(4), pp.1691-1701. (<https://link.springer.com/article/10.1007/s42770-020-00348-4#citeas>)
- 15.** Deshpande, S., Jaiswal, S., Katti, S. B., & Prabhakar, Y. S. (2011). CoMFA and CoMSIA analysis of tetrahydroquinolines as potential antimalarial agents. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 22(5–6), 473–488.
<https://doi.org/10.1080/1062936X.2011.569945>
- 16.** Domingo, L. R., Aurell, M. J., Sáez, J. A., & Mekelleche, S. M. (2014). Understanding the mechanism of the Povarov reaction. A DFT study. *RSC Advances*, 4(48), 25268.
<https://doi.org/10.1039/c4ra02916j>
- 17.** Doulou, I., Kontogiorgis, C., Koumbis, A. E., Evgenidou, E., Hadjipavlou-Litina, D., & Fylaktakidou, K. C. (2014). Synthesis of stable aromatic and heteroaromatic sulfonyl-amidoximes and evaluation of their antioxidant and lipid peroxidation activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 80, 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.040>
- 18.** Eloy, F., & Lenaers, R. (1962). The chemistry of amidoximes and related compounds. *Chemical Reviews*, 62(2), 155–183. <https://doi.org/10.1021/cr60216a003>
- 19.** Elsayed Khidre, Rizk, Fathy Abdel-Wahab, Bakr, Abdel-Rehem Badria and Farid, 2011. New Quinoline-Based Compounds for Analgesic and Anti-Inflammatory

- Evaluation. *Letters in Drug Design & Discovery*, 8(7), pp.640-648(9).
<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/lddd/2011/00000008/00000007/art00011#Refs>
20. Fathy, U., Abd El Salam, H. A., Fayed, E. A., Elgamal, A. M., & Gouda, A. (2021). Facile synthesis and *in vitro* anticancer evaluation of a new series of tetrahydroquinoline. *Heliyon*, 7(10), e08117. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08117>
21. Gaddam, V., Ramesh, S., & Nagarajan, R. (2010). CuI/La(OTf)₃ catalyzed, one-pot synthesis of isomeric ellipticine derivatives in ionic liquid. *Tetrahedron*, 66(23), 4218–4222. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.03.095>
22. Ghashghaei, O., Masdeu, C., Alonso, C., Palacios, F., & Lavilla, R. (2018). Recent advances of the Povarov reaction in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today: Technologies*, 29, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2018.08.004>
23. Gosenca, M., Mravljak, J., Gasperlin, M., & Obreza, A. (2013). The design, synthesis, and antioxidant activity of amphiphilic oximes and amidoximes. *Acta chimica Slovenica*, 60(2), 310–322.
24. Gutiérrez, M., Carmona, U., Vallejos, G., & Astudillo, L. (2012). Antifungal activity of tetrahydroquinolines against some phytopathogenic fungi. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 67(11-12), 551–556. <https://doi.org/10.1515/znc-2012-11-1204>
25. Hartmann, R. W. & Frotscher, M. (1999). 1-Imidazolylcarbonyloxy-substituted tetrahydroquinolines and pyridines: Synthesis and evaluation of P450 TXA₂ inhibition. *Archiv Der Pharmazie*, 332(10), 358–362. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-4184\(199910\)332:10<358:aid-ardp358>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-4184(199910)332:10<358:aid-ardp358>3.0.co;2-d)
26. Houghton, P. J., Woldemariam, T. Z., Watanabe, Y., & Yates, M. (1999). Activity against mycobacterium tuberculosis of alkaloid constituents of angostura bark, *Galipea officinalis*. *Planta Medica*, 65(3), 250–254. <https://doi.org/10.1055/s-1999-13988>

27. Ibrahim, D., Abou El Ella, D., El-Motwally, A. and Aly, R., 2015. Molecular design and synthesis of certain new quinoline derivatives having potential anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 102, pp.115-131. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523415301628>
28. Jacquemond-Collet, I., Benoit-Vical, F., Valentin, A., Stanislas, E., Mallié, M., & Fourasté, I. (2002). Antiplasmodial and cytotoxic activity of Galipinine and other tetrahydroquinolines from *Galipea officinalis*. *Planta Medica*, 68(1), 68–69. <https://doi.org/10.1055/s-2002-19869>
29. Jacquemond-Collet, I., Hannedouche, S., Fabre, N., Fouraste, I., & Moulis, C. (1999). Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochemistry*, 51(8), 1167–1169. [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(99\)00032-1](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(99)00032-1)
30. Jo, H., Choi, M., Kumar, A. S., Jung, Y., Kim, S., Yun, J., Kang, J.-S., Kim, Y., Han, S., Jung, J.-K., Cho, J., Lee, K., Kwak, J.-H., & Lee, H. (2016). Development of novel 1,2,3,4-tetrahydroquinoline scaffolds as potent NF- κ B inhibitors and cytotoxic agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 7(4), 385–390. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00004>
31. Juan, C. A., Pérez de la Lastra, J. M., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2021). The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4642. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>
32. Katritzky, A. R., Khashab, N. M., Kirichenko, N., & Singh, A. (2006). Microwave-assisted preparations of amidrazones and amidoximes. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(24), 9051–9056. <https://doi.org/10.1021/jo061410u>

- 33.** Katritzky, A. R., Rachwal, S., & Rachwal, B. (1996). Recent progress in the synthesis of 1,2,3,4,-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron*, 52(48), 15031–15070. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(96\)00911-8](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(96)00911-8)
- 34.** Konishi, M., Ohkuma, H., Tsuno, T., Oki, T., van Duyne, G. D., & Clardy, J. (1990). Crystal and molecular structure of Dynemicin A: a novel 1,5-diyne-3-ene antitumor antibiotic. *Journal of the American Chemical Society*, 112(9), 3715–3716. <https://doi.org/10.1021/ja00165a097>
- 35.** Kouznetsov, V.; Palma, A.R. (1997). Química básica de los heterociclos y su importancia práctica. 1ra Ed., Ediciones UIS, Bucaramanga, Colombia, Pag 196.
- 36.** Krauß, J. (2015). Synthesis and antifungal evaluation of novel *N*-alkyl tetra- and perhydroquinoline derivatives. *Scientia Pharmaceutica*, 83(1), 1–14. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1409-13>
- 37.** Kumar, A., Srivastava, S., Gupta, G., Chaturvedi, V., Sinha, S., & Srivastava, R. (2010). Natural product inspired diversity oriented synthesis of tetrahydroquinoline scaffolds as antitubercular agent. *ACS Combinatorial Science*, 13(1), 65–71. <https://doi.org/10.1021/co100022h>
- 38.** Liu, Y., Wei, J., & Che, C.-M. (2010). [Fe(F₂O₂TTPC)Cl] catalyzed intramolecular C–N bond formation for alkaloid synthesis using aryl azides as nitrogen source. *Chemical Communications*, 46(37), 6926. <https://doi.org/10.1039/c0cc01825b>
- 39.** Logan, R.T.; Redpath, J.; Roy, R.G. Indene and Naphthalene Derivatives. E.P. 0,199,393, 29 October 1986.
- 40.** Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano, M., D'Andrea, L., Napolitano, P., & D'Alessandro, A. G. (2022). Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Oxygen*, 2(2), 48–78. <https://doi.org/10.3390/oxygen2020006>

41. MINSALUD. (2017). Boletín de Salud mental demencia - Ministerio de Salud y Protección.
<https://minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/Boletin-demencia-salud-mental.pdf>
42. Monares, F. y Gómez, S. (2016). Síntesis de nuevos derivados *N*-arilmetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos, compuestos con el fragmento farmacofórico *N*-arilmetil piperidina presente en el donepezilo, y su potencial actividad larvicida en *Aedes aegypti* [Trabajo de pregrado en Química, Universidad Industrial de Santander]. Biblioteca virtual UIS.
http://tangara.uis.edu.co/biblioweb/pags/cat/popup/pa_detalle_matbib_N.jsp?parametros=178220|%20|199|260
43. Motohashi, K., Nagai, A., Takagi, M., & Shin-ya, K. (2011). Two novel benzastatin derivatives, JBIR-67 and JBIR-73, isolated from streptomyces sp.. RI18. *The Journal of Antibiotics*, 64(3), 281–283. <https://doi.org/10.1038/ja.2010.169>
44. Muthukrishnan, I., Sridharan, V., & Menéndez, J. C. (2019). Progress in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chemical Reviews*, 119(8), 5057–5191.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00567>
45. N. Mohammad, A., & M.N. Yahya, A. (2010). Synthesis of some fused heterocyclic compounds from α -bromo tetralone and indanone. *Rafidain Journal of Science*, 21(8), 39–48. <https://doi.org/10.33899/rjs.2010.36837>
46. Nicolaidis, D. N., & Varella, E. A. (1992). The chemistry of amidoximes. *Acid Derivatives: Vol. 2*, 875–966. <https://doi.org/10.1002/9780470772508.ch16>
47. Nicolaidis, D. N., Fylaktakidou, K. C., Litinas, K. E., & Hadjipavlou-Litina, D. (1998). Synthesis and biological evaluation of several coumarin-4-carboxamidoxime and 3-

- (coumarin-4-yl)-1,2,4-oxadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 33(9), 715–724. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(98\)80030-5](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(98)80030-5)
48. Niwa, T., Takeda, N., Yoshizumi, H., Tatematsu, A., Yoshida, M., Dostert, P., Naoi, M., & Nagatsu, T. (1991). Presence of 2-methyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 1,2-dimethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, novel endogenous amines, in parkinsonian and normal human brains. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 177(2), 603–609. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-291X\(91\)91831-V](https://doi.org/10.1016/0006-291X(91)91831-V)
49. Novikov, A. S., & Bolotin, D. S. (2017). Tautomerism of amidoximes and other oxime species. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 31(3). <https://doi.org/10.1002/poc.3772>
50. OMS. (2022). *Cáncer: Datos y cifras*. World Health Organization. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
51. Ouattara, M., Wein, S., Denoyelle, S., Ortial, S., Durand, T., Escale, R., Vial, H., & Vo-Hoang, Y. (2009). Design and synthesis of amidoxime derivatives for orally potent C-alkylamidine-based antimalarial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(3), 624–626. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.058>
52. Pagliero, R. J., Lusvarghi, S., Pierini, A. B., Brun, R., & Mazzieri, M. R. (2010). Synthesis, stereoelectronic characterization and antiparasitic activity of new 1-benzenesulfonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(1), 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.11.010>
53. Park, Y. S., Im, C., Do, J., & Ko, Y. K. (2014). (+)-sparteine-mediated substitution of *O*-benzyl-*N*-pivaloylaniline with ketones. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014(16), 3460–3467. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201402110>

54. Povarov, L. S. (1967). α,β -Unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis. *Russian Chemical Reviews*, 36(9), 656–670.
<https://doi.org/10.1070/rc1967v036n09abeh001680>
55. Prajapati, S. M., Patel, K. D., Vekariya, R. H., Panchal, S. N., & Patel, H. D. (2014). Recent advances in the synthesis of quinolines: A Review. *RSC Adv.*, 4(47), 24463–24476.
<https://doi.org/10.1039/c4ra01814a>
56. Puskullu, M., Shirinzadeh, H., Nenni, M., Gurer-Orhan, H. and Suzen, S., (2015). Synthesis and evaluation of antioxidant activity of new quinoline-2-carbaldehyde hydrazone derivatives: bioisosteric melatonin analogues. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(1), pág. 121-125.
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14756366.2015.1005012>
57. R. Solomon, V. and Lee, H., (2011). Quinoline as a Privileged Scaffold in Cancer Drug Discovery. *Current Medicinal Chemistry*, 18(10), pp.1488-1508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21428893/>
58. Ranjbar-Karimi, R., Davodian, T., & Mehrabi, H. (2017). Survey reactivity of some substituted quinazolinones with pentafluoro(chloro)pyridine. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(2), 475–480. <https://doi.org/10.1002/jhet.3067>
59. Rodríguez Núñez, Y. A., Gutiérrez, M., Alzate-Morales, J., Adasme-Carreño, F., Güiza, F. M., Bernal, C. C., & Bohórquez, A. R. R. (2020). Tetrahydroquinoline-Isoxazole/Isoxazoline Hybrid Compounds as Potential Cholinesterases Inhibitors: Synthesis, Enzyme Inhibition Assays, and Molecular Modeling Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 5.
60. Rodriguez Núñez, Y. A., Norambuena, M., Romero Bohorquez, A. R., Morales-Bayuelo, A., & Gutiérrez, M. (2019). Efficient synthesis and antioxidant activity of novel N-

- propargyl tetrahydroquinoline derivatives through the cationic Povarov reaction. *Heliyon*, 5(8). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02174>
- 61.** Rodríguez, Y. A., Gutiérrez, M., Ramírez, D., Alzate-Morales, J., Bernal, C. C., Güiza, F. M., & Romero Bohórquez, A. R. (2016). Novel *N*-allyl/propargyl tetrahydroquinolines: Synthesis via three-component cationic imino Diels–alder reaction, binding prediction, and evaluation as cholinesterase inhibitors. *Chemical Biology & Drug Design*, 88(4), 498–510. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12773>
- 62.** Romero Bohórquez, A. R., Kouznetsov, V. V., & Zacchino, S. A. (2014). Synthesis and *in vitro* Evaluation of Antifungal Properties of Some 4-Aryl-3-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydroquinolines Derivatives. *Universitas Scientiarum*, 20(2), 177. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.SC20-2.siea>
- 63.** Sahyoun, T., Arrault, A., & Schneider, R. (2019). Amidoximes and oximes: Synthesis, structure, and their key role as no donors. *Molecules*, 24(13), 2470. <https://doi.org/10.3390/molecules24132470>
- 64.** Sahyoun, T., Gaucher, C., Zhou, Y., Ouaini, N., Schneider, R., & Arrault, A. (2018). Synthesis of novel mono and bis nitric oxide donors with high cytocompatibility and release activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28(20), 3329–3332. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.09.009>
- 65.** Shahid, M., Martorana, M. G., Cottney, J. E., & Marshall, R. J. (1990). Pharmacological and biochemical effects of the cardiotoxic agent org10325 in isolated cardiac and vascular tissue preparations. *British Journal of Pharmacology*, 100(4), 735–742. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb14084.x>

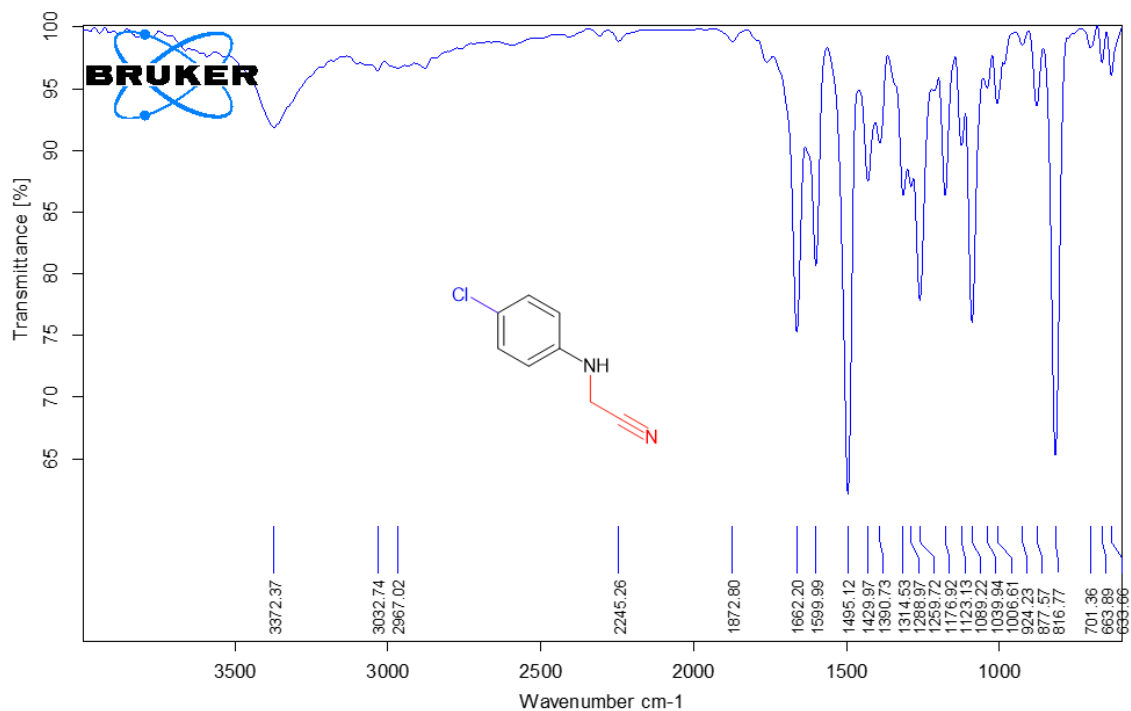
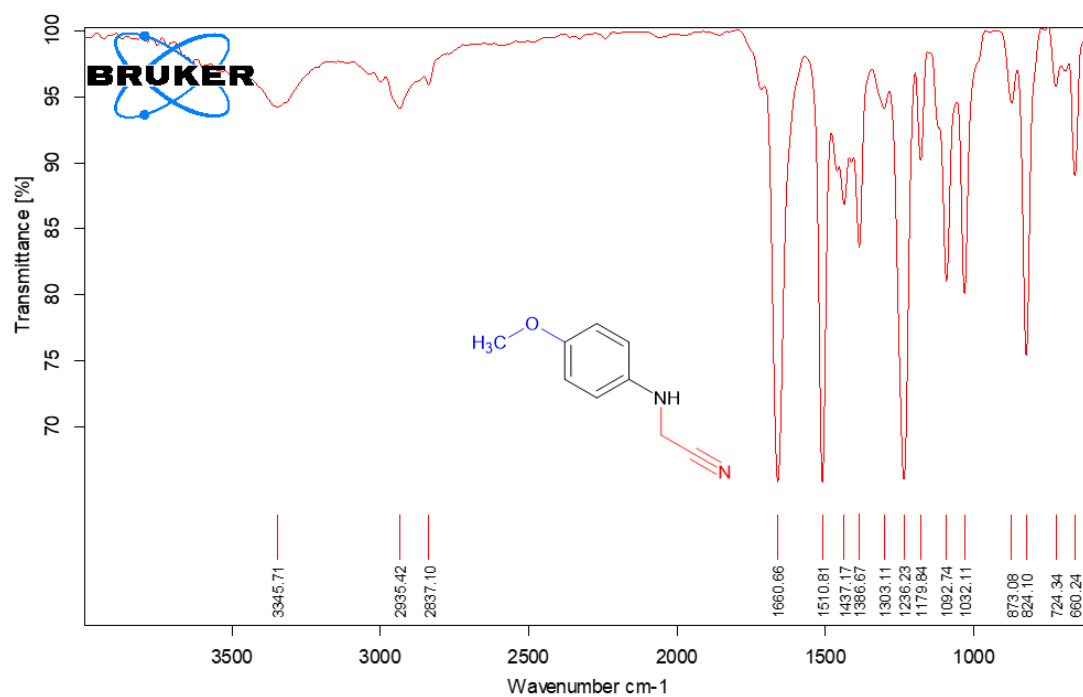
66. Shang, X.-F., Morris-Natschke, S. L., Liu, Y.-Q., Guo, X., Xu, X.-S., Goto, M., Li, J.-C., Yang, G.-Z., & Lee, K.-H. (2017). Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. *Medicinal Research Reviews*, *38*(3), 775–828. <https://doi.org/10.1002/med.21466>
67. Sridharan, V., Suryavanshi, P. A., & Menéndez, J. C. (2011). Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chemical Reviews*, *111*(11), 7157–7259. <https://doi.org/10.1021/cr100307m>
68. Sugiyama, R., Nishimura, S., Ozaki, T., Asamizu, S., Onaka, H., & Kakeya, H. (2015). 5-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines, new membrane-interacting lipophilic metabolites produced by combined culture of *Streptomyces nigrescens* and *Tsukamurella pulmonis*. *Organic Letters*, *17*(8), 1918–1921. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00607>
69. Szabados, E., Literati-Nagy, P., Farkas, B., & Sumegi, B. (2000). BGP-15, a nicotinic amidoxime derivate protecting heart from ischemia reperfusion injury through modulation of poly(adp-ribose) polymerase. *Biochemical Pharmacology*, *59*(8), 937–945. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00418-9](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00418-9)
70. Tang, N., Liang, J., Niu, C., Wang, H., Luo, Y., Xing, W., Ye, S., Liang, C., Guo, H., Guo, J., Zhang, Y., & Zeng, G. (2020). Amidoxime-based materials for uranium recovery and removal. *Journal of Materials Chemistry A*, *8*(16), 7588–7625. <https://doi.org/10.1039/c9ta14082d>
71. Thipyapong, K., Uehara, T., Tooyama, Y., Braband, H., Alberto, R., & Arano, Y. (2011). Insight into technetium amidoxime complex: Oxo Technetium(V) complex of *n*-substituted benzamidoxime as new basic structure for Molecular Imaging. *Inorganic Chemistry*, *50*(3), 992–998. <https://doi.org/10.1021/ic101714q>

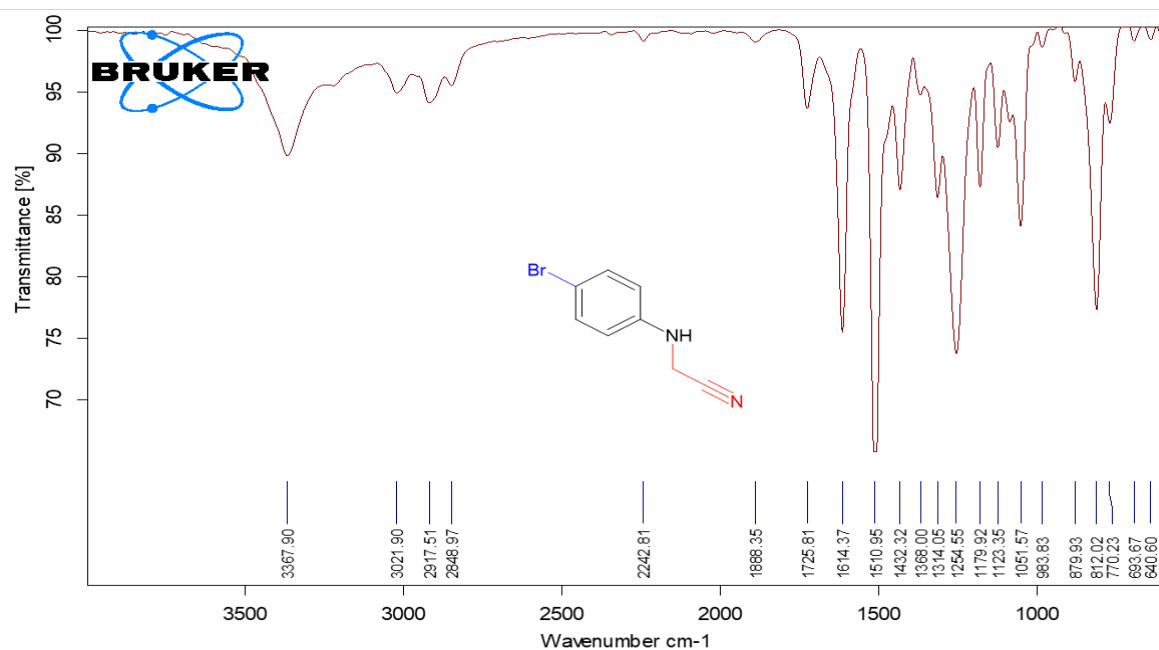
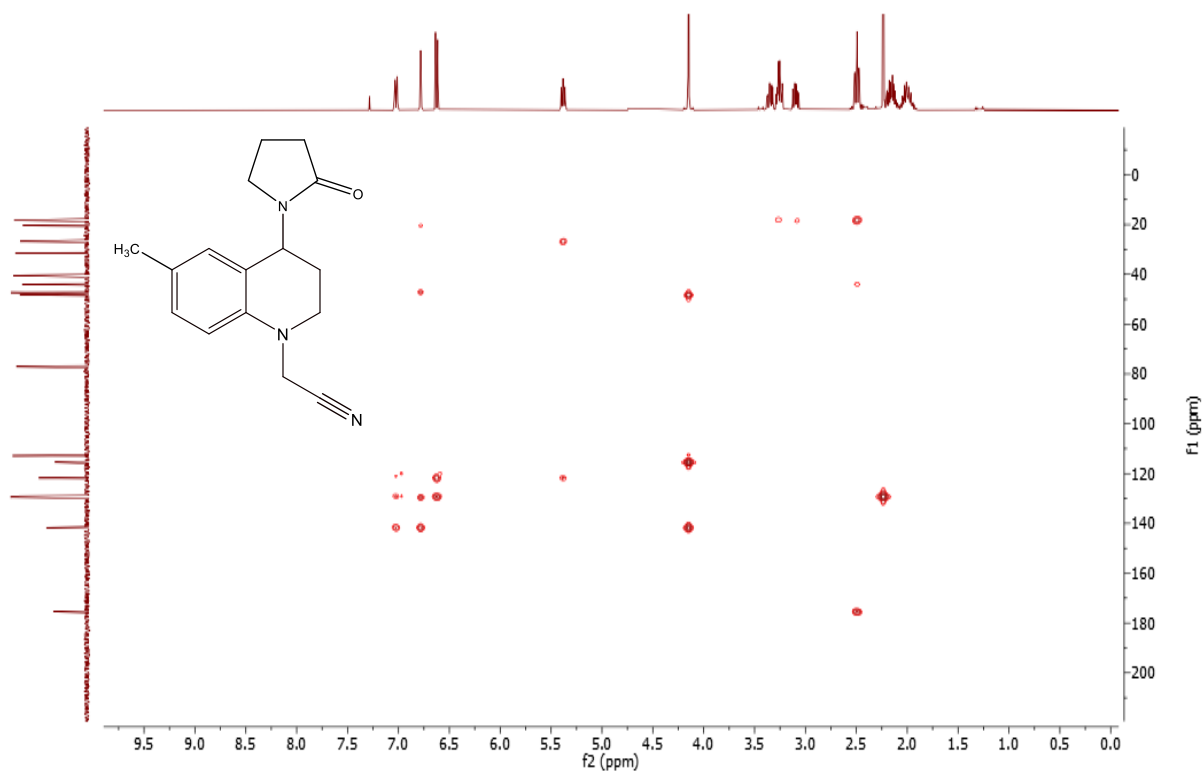
72. Tiemann, Ferd. (1884). Ueber die einwirkung von hydroxylamin auf nitrile. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 17(1), 126–129.
<https://doi.org/10.1002/cber.18840170130>
73. Tsantis, S. T., Iliopoulou, M., Tzimopoulos, D. I., & Perlepes, S. P. (2023). Synthetic and structural chemistry of Uranyl-Amidoxime complexes: Technological implications. *Chemistry*, 5(2), 1419–1453. <https://doi.org/10.3390/chemistry5020097>
74. Turner, R.B. and Woodward, R.B. (1953) “Chapter 16 The chemistry of the cinchona alkaloids,” *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, pp. 1–63. Tomado de: [https://doi.org/10.1016/s1876-0813\(08\)60138-4](https://doi.org/10.1016/s1876-0813(08)60138-4).
75. Vitaku, E., Smith, D. T., & Njardarson, J. T. (2014). Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(24), 10257–10274.
<https://doi.org/10.1021/jm501100b>
76. Vörös, A., Mucsi, Z., Baán, Z., Timári, G., Hermeecz, I., Mizsey, P., & Finta, Z. (2014). An experimental and theoretical study of reaction mechanisms between nitriles and hydroxylamine. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 12(40), 8036–8047.
<https://doi.org/10.1039/c4ob00854e>
77. Wu, Q., Li, Y., Yang, X., & Ling, Y. (2012). Facile total synthesis and bioactivity of Aspernigerin. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 32(8), 1498.
<https://doi.org/10.6023/cjoc201204002>
78. Wu, Q., Li, Y., Yang, X., & Ling, Y. (2012b). Synthesis and bioactivity of Aspernigerin analogues. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 32(4), 747.
<https://doi.org/10.6023/cjoc1110091>

- 79.** Yang, C.-T., Han, J., Liu, J., Gu, M., Li, Y., Wen, J., Yu, H.-Z., Hu, S., & Wang, X. (2015). “One-pot” synthesis of amidoxime via Pd-catalyzed cyanation and amidoximation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, *13*(9), 2541–2545. <https://doi.org/10.1039/c4ob02456g>
- 80.** Yokoi, T., Nakagawa, Y., & Miyagawa, H. (2019). Asymmetric synthesis of tetrahydroquinoline-type ecdysone agonists and QSAR for their binding affinity against *Aedes albopictus* ecdysone receptors. *Pest Management Science*, *75*(1), 115–124. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ps.5160>

Anexos

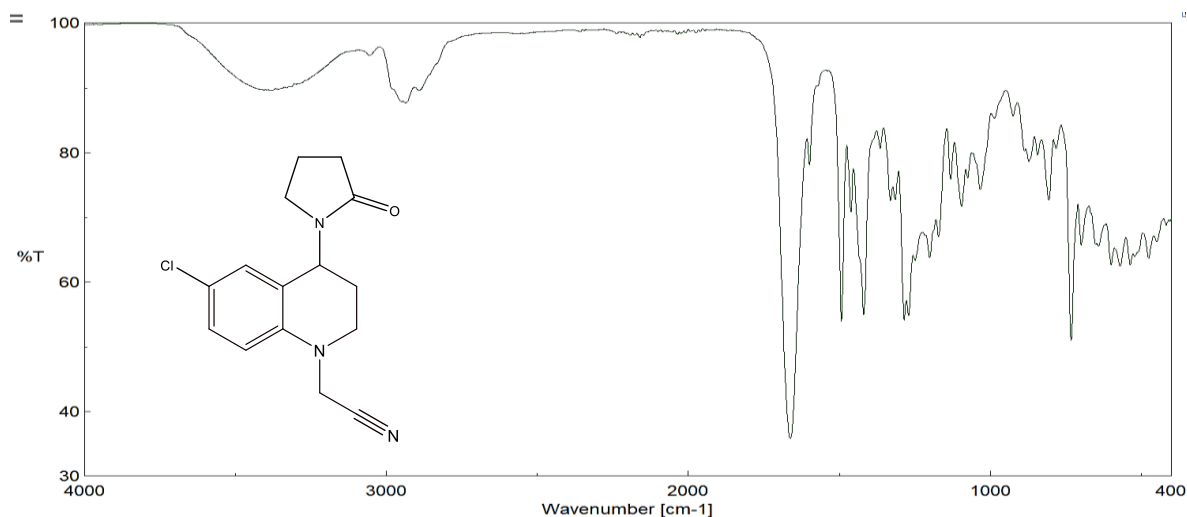
(ESPECTROS DE IR, ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT135,
 ^1H , ^1H -COSY, HSQC, HMBC)

N-CIANOMETIL ANILINAS**ANEXO I. ESPECTRO IR DE LA N-CIANOMETIL-4-CLOROANILINA. (1B)****ANEXO II. ESPECTRO IR DE LA N-CIANOMETIL-4-METOXIANILINA. (1C)**

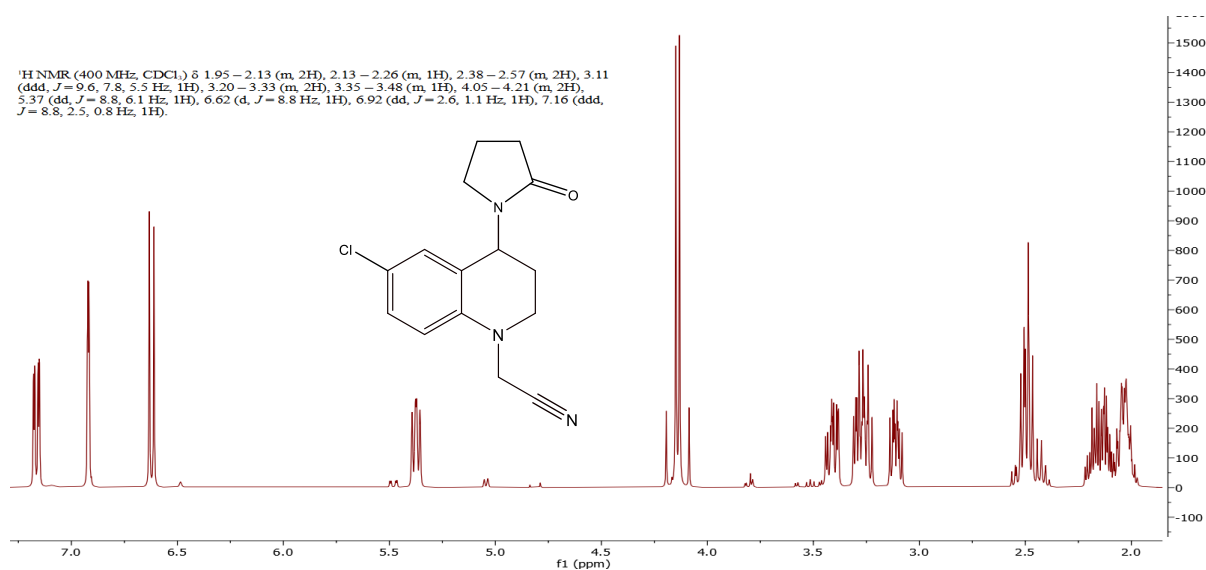
ANEXO III. ESPECTRO IR DE LA N-CIANOMETIL-4-BROMOANILINA. (1E)**N-CIANOMETIL TETRAHIDROQUINOLINAS****ANEXO IV. Espectro HMBC de la N-cianometil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. (2a)**

- **Espectro IR, ESI-MS-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, de la N-cianometil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2B)**

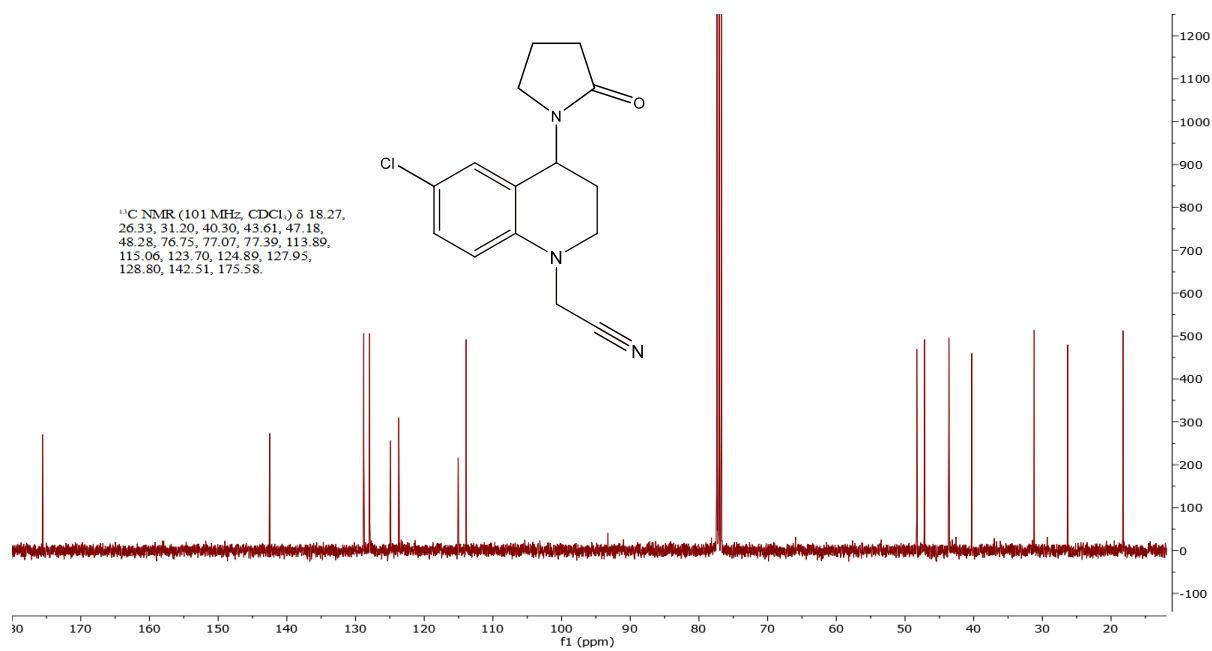
ANEXO V. Espectro IR de la N-cianometil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2B)



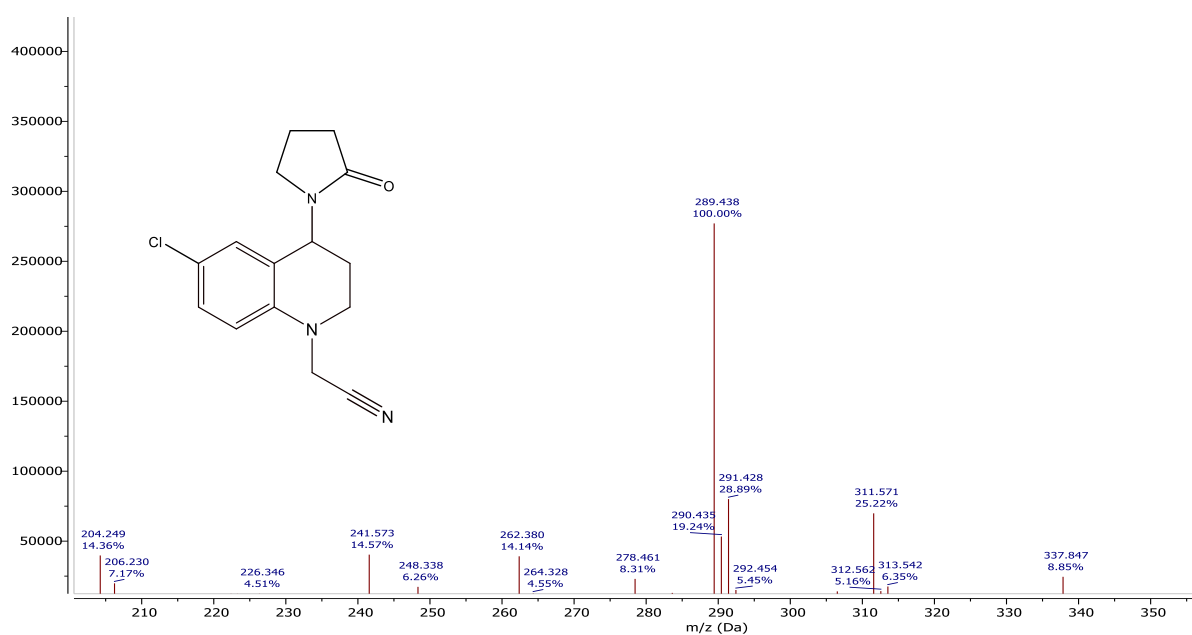
ANEXO VI. ESPECTRO ^1H -RMN DE LA N-CIANOMETIL-6-CLORO-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA. (2B)



ANEXO VII. ESPECTRO ^{13}C -RMN DE LA *N*-CIANOMETIL-6-CLORO-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA. (**2B**)

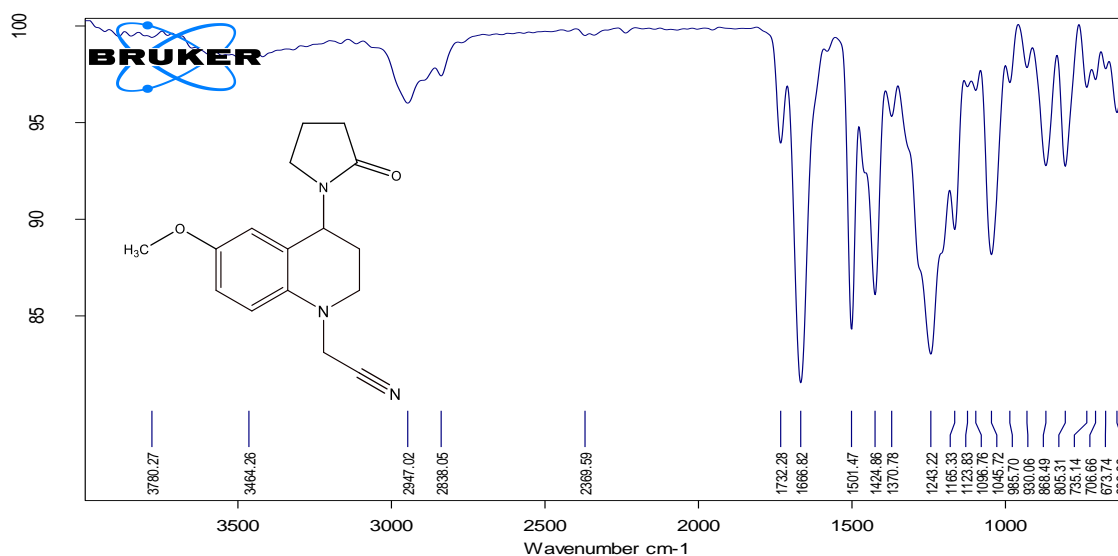


ANEXO VIII. ESPECTRO ESI-MS DE LA *N*-CIANOMETIL-6-CLORO-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA. (**2B**)

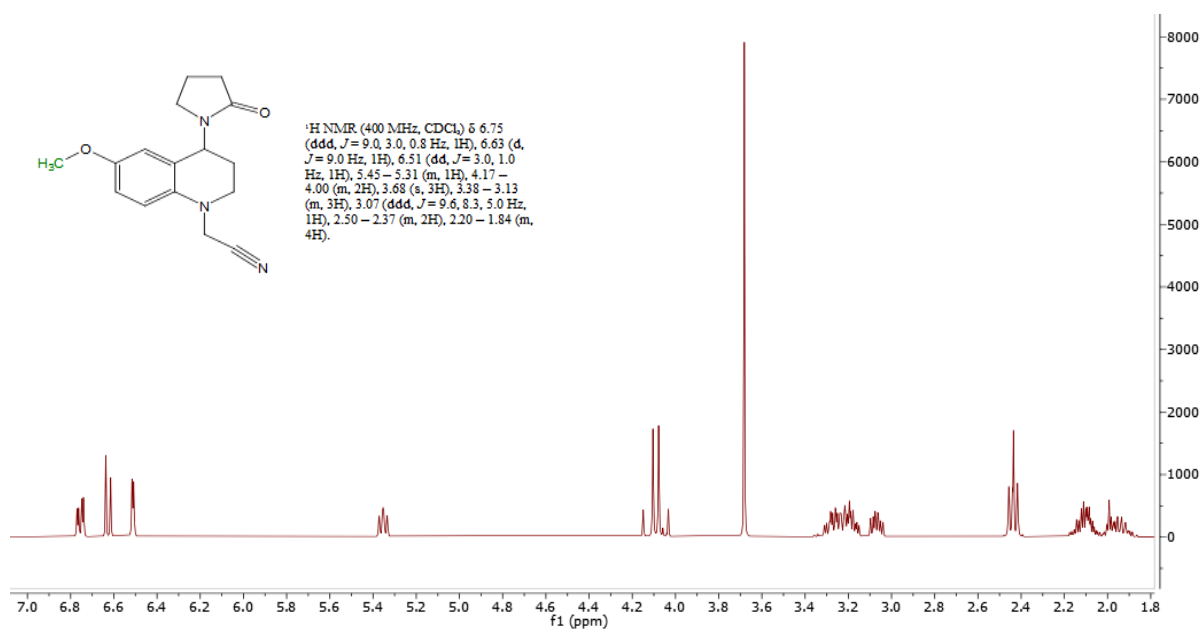


- *Espectro IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, ESI-MS de la N-cianometil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2C)*

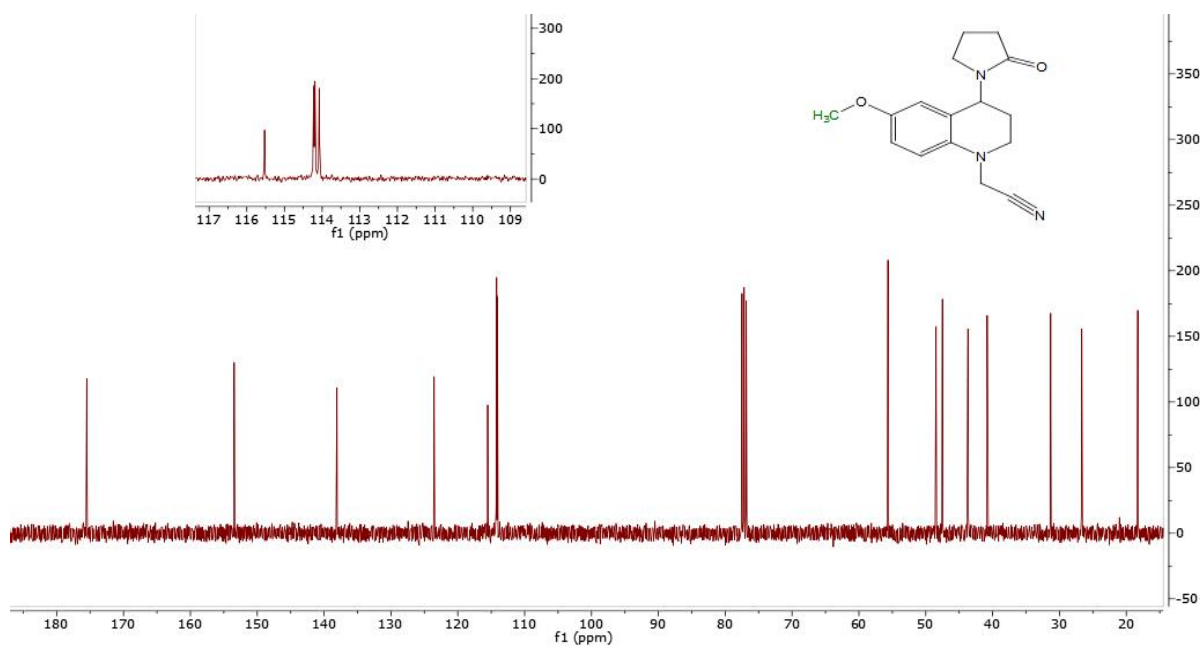
ANEXO IX. ESPECTRO IR DE LA N-CIANOMETIL-6-METOXI-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA. (2C)



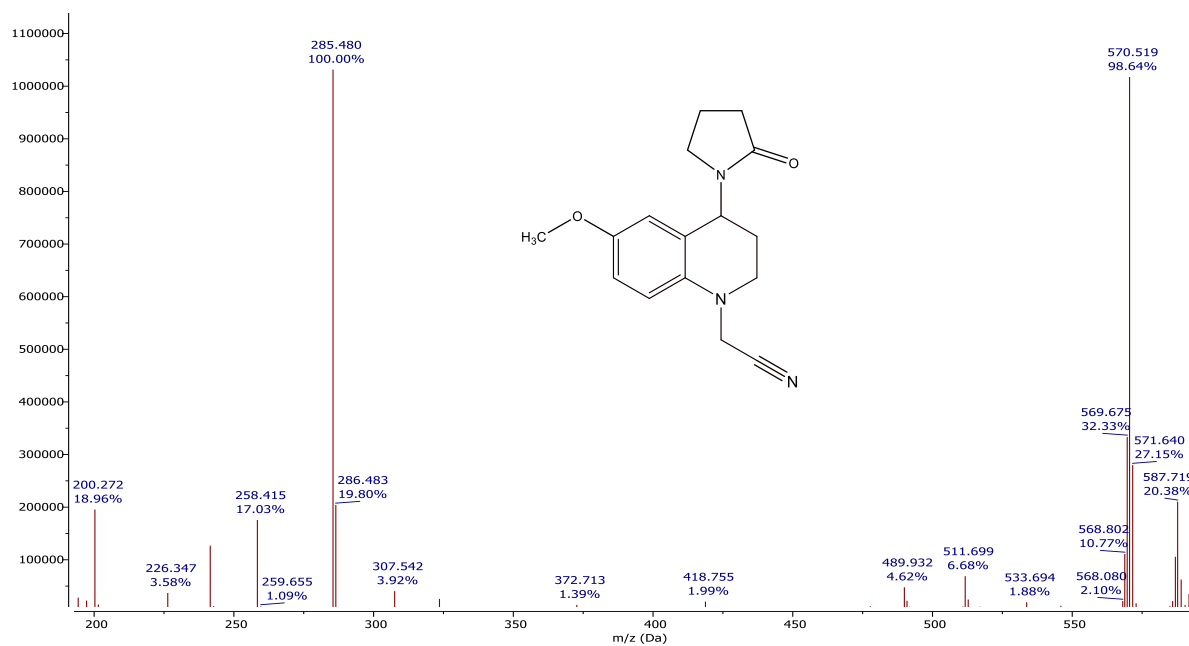
ANEXO X. ESPECTRO ¹H-RMN DE LA N-CIANOMETIL-6-METOXI-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA. (2C)



ANEXO XI. Espectro ^{13}C -RMN de la *N*-cianometil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2c**).

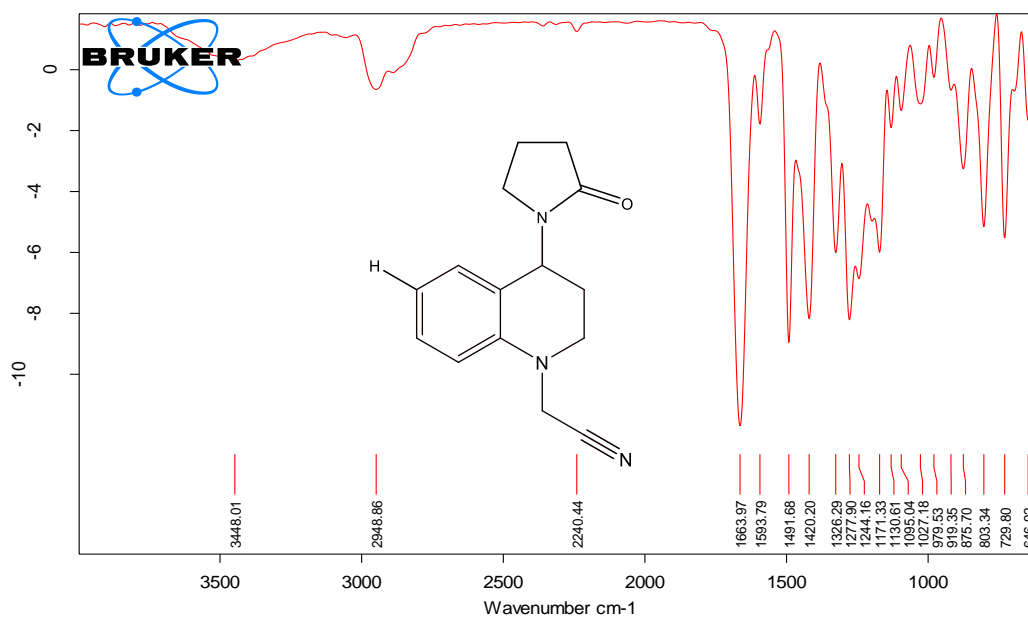


ANEXO XII. Espectro ESI-MS de la *N*-cianometil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. (**2c**)

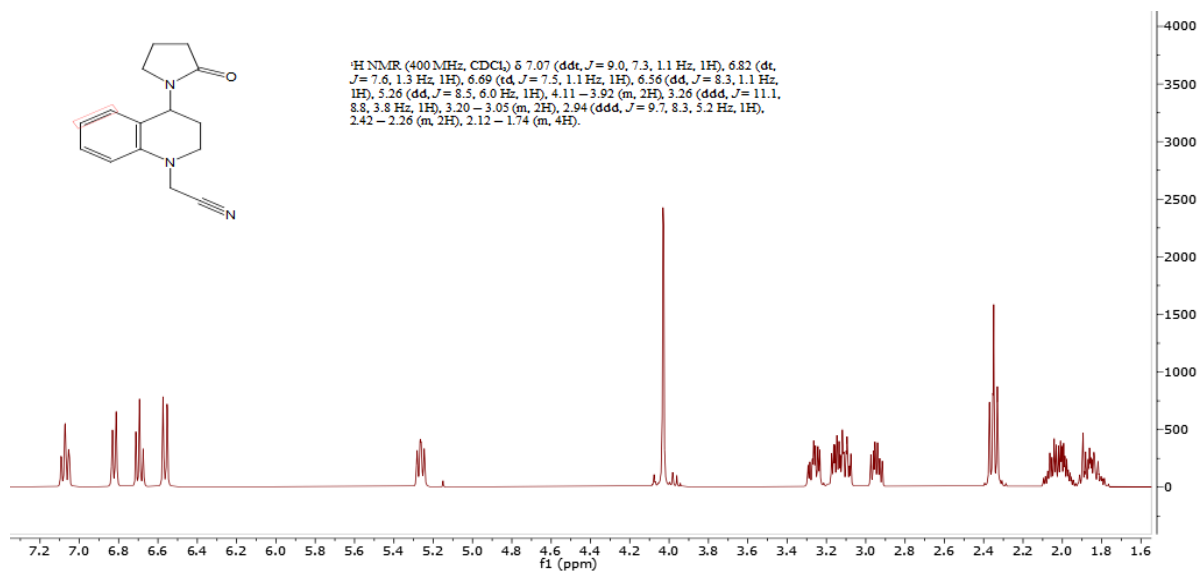


- *Espectro IR, ESI-MS, ¹H-RMN, ¹³C-RMN de la N-cianometil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. (2d)*

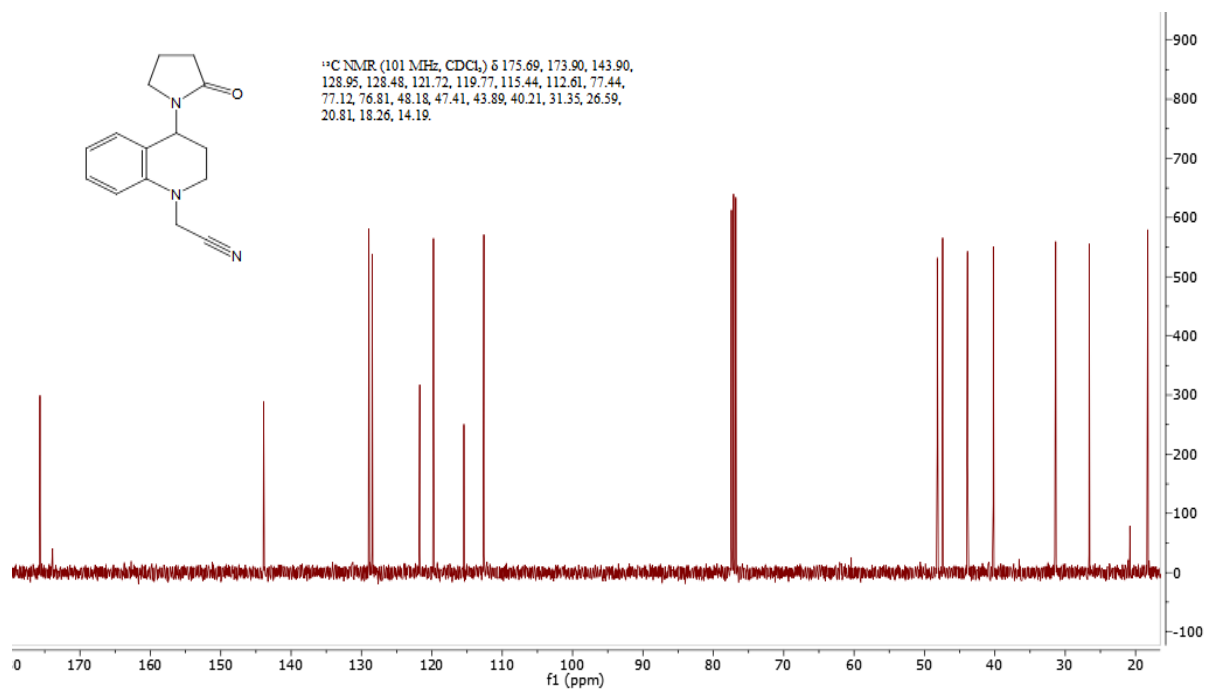
ANEXO XIII. ESPECTRO IR DE LA N-CIANOMETIL-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA. (2D)



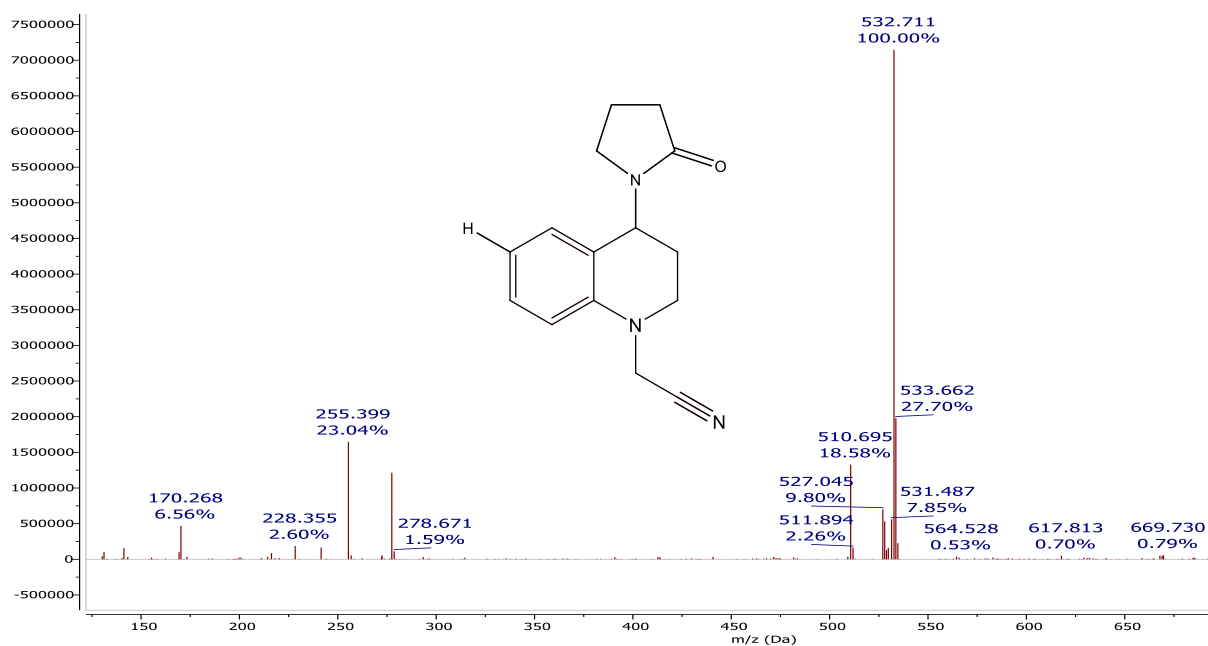
ANEXO XIV. ESPECTRO ¹H-RMN DE LA N-CIANOMETIL-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA. (2D)



ANEXO XV. ESPECTRO ^{13}C -RMN DE LA *N*-CIANOMETIL-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA. (2D)

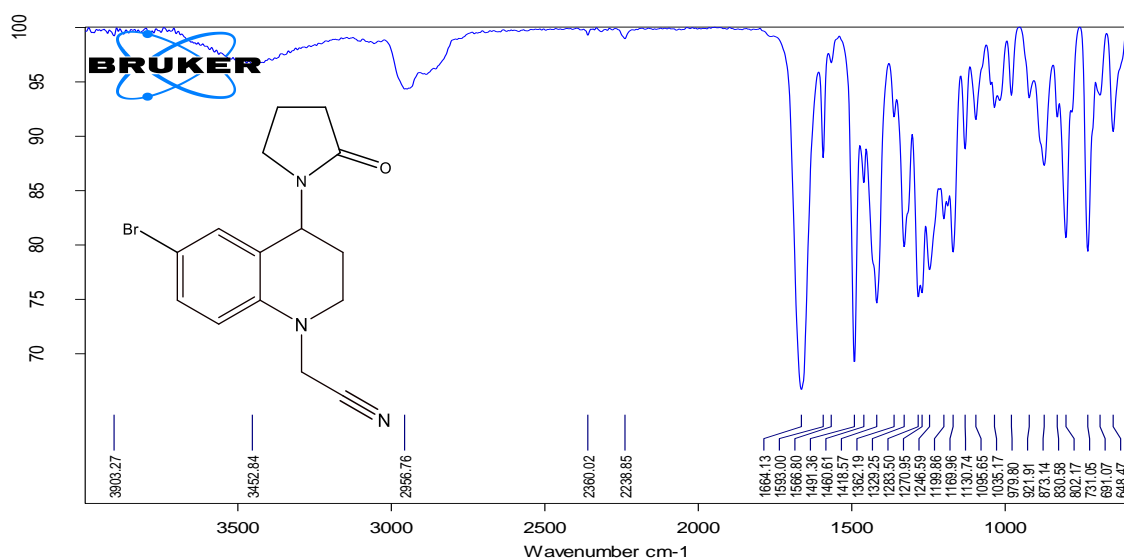


ANEXO XVI. ESPECTRO ESI-MS DE LA *N*-CIANOMETIL-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA. (2D)

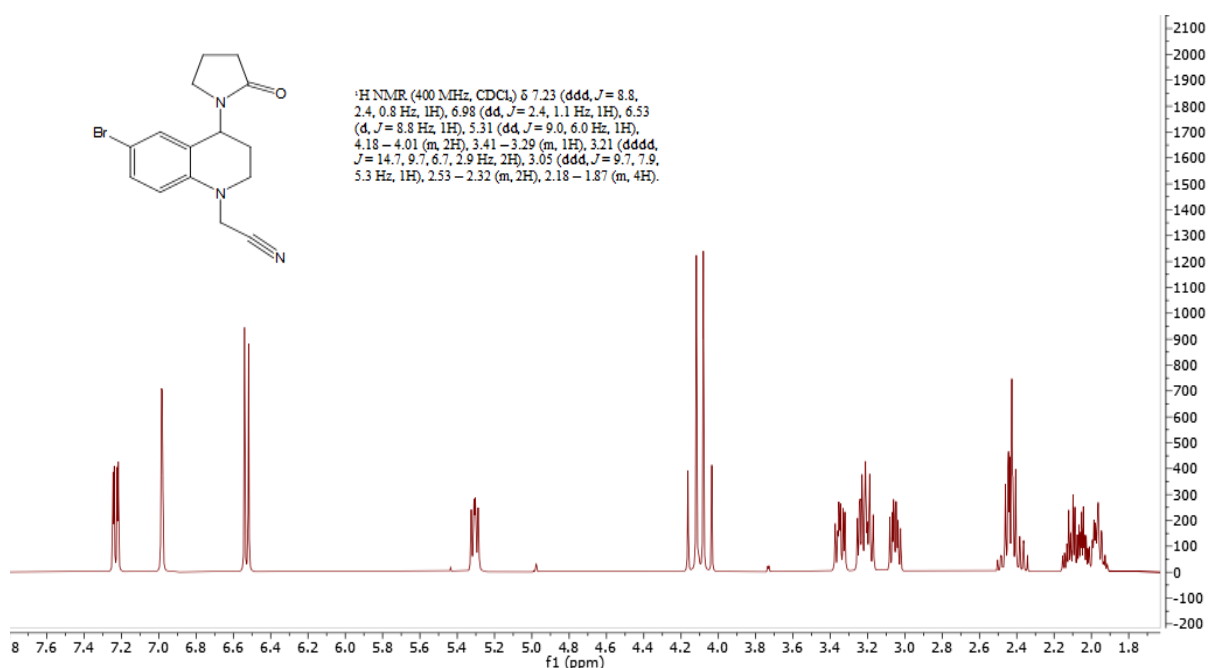


- Espectro IR, ESI-MS, ¹H-RMN, ¹³C-RMN de la N-cianometil-6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2e)

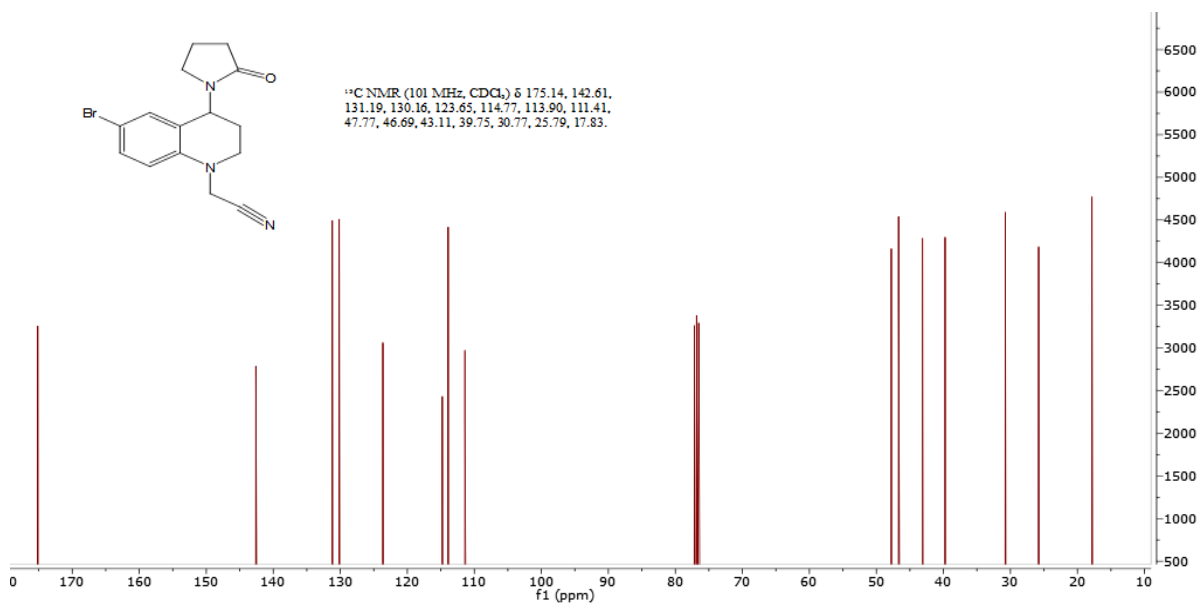
ANEXO XVII. ESPECTRO IR DE LA N-CIANOMETIL-6-BROMO-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA. (2E)



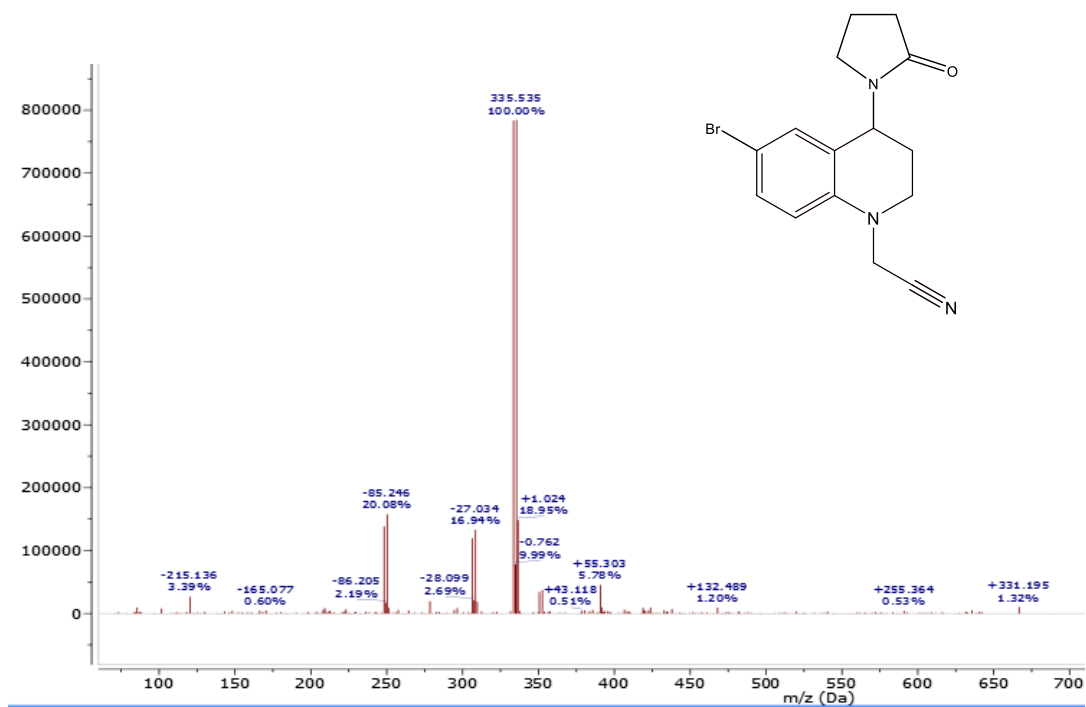
ANEXO XVIII. ESPECTRO ¹H-RMN DE LA N-CIANOMETIL-6-BROMO-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA. (2E)



ANEXO XIX. ESPECTRO ^{13}C -RMN DE LA *N*-CIANOMETIL-6-BROMO-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA. (**2E**)

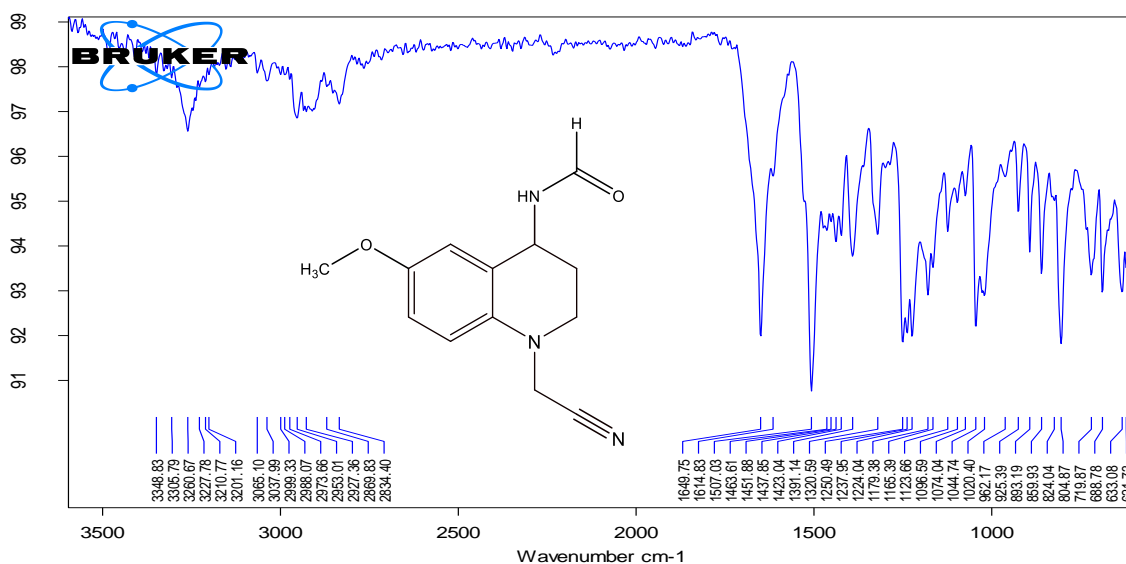


ANEXO XX. ESPECTRO ESI-MS DE LA *N*-CIANOMETIL-6-BROMO-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA. (**2E**)

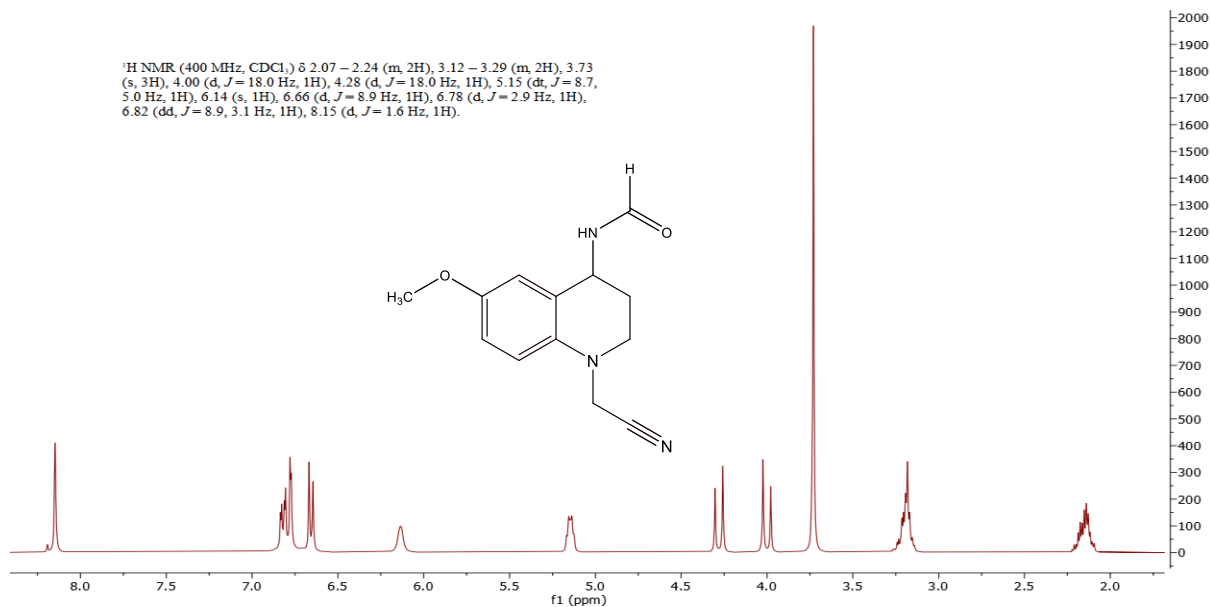


- *Espectro IR, ESI-MS, ¹H-RMN, ¹³C-RMN de la N-cianometil-4-formamido-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2g)*

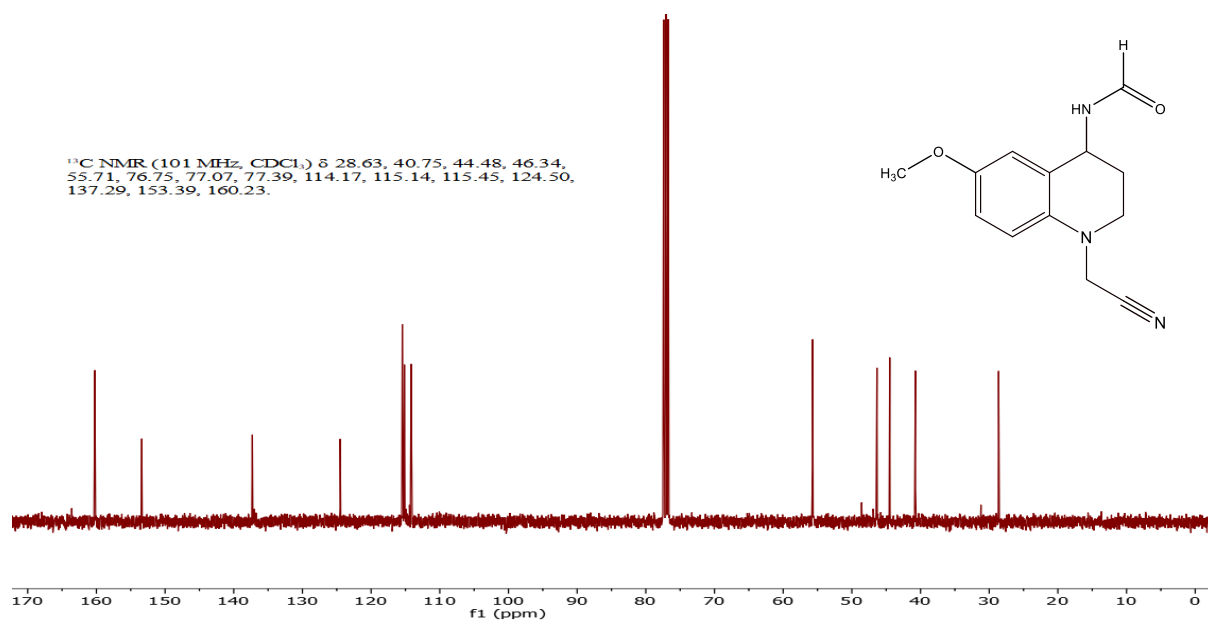
ANEXO XXI. ESPECTRO IR DE LA N-CIANOMETIL-4-FORMAMIDO-6-METOXI-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA (2G)



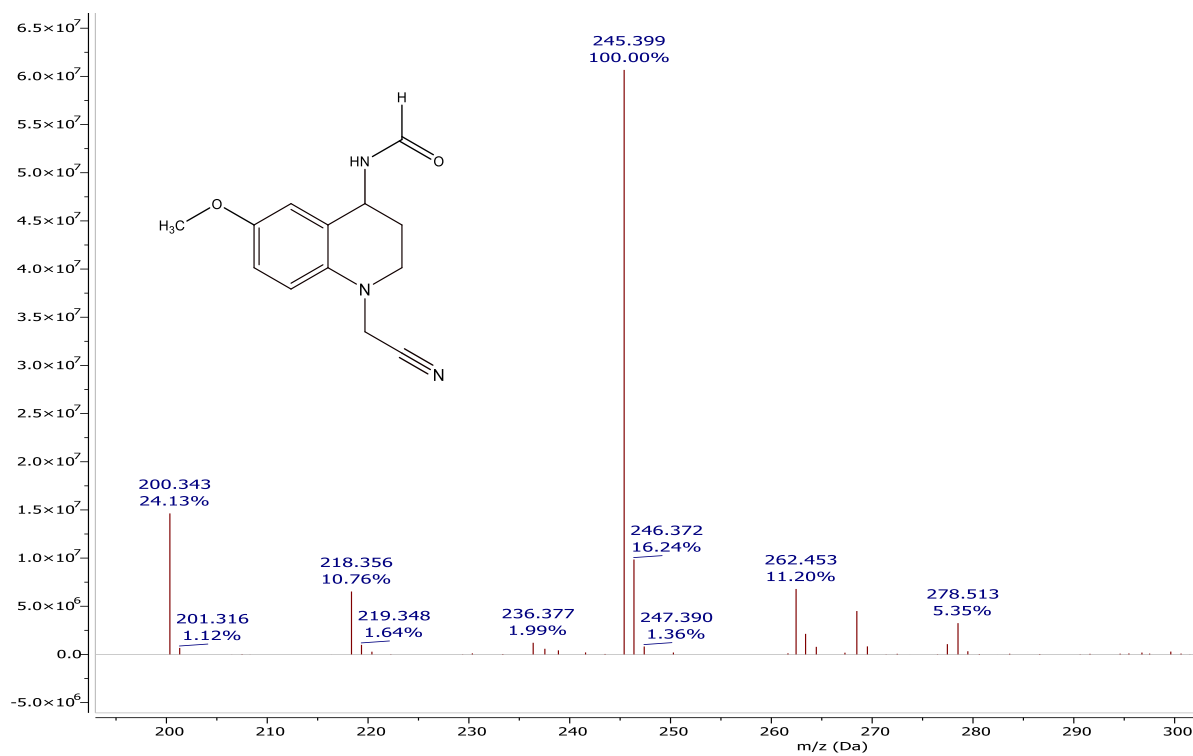
ANEXO XXII. ESPECTRO ¹H-RMN DE LA N-CIANOMETIL-4-FORMAMIDO-6-METOXI-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA (2G)



ANEXO XXIII. ESPECTRO ^{13}C -RMN DE LA *N*-CIANOMETIL-4-FORMAMIDO-6-METOXI-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA (2G**)**

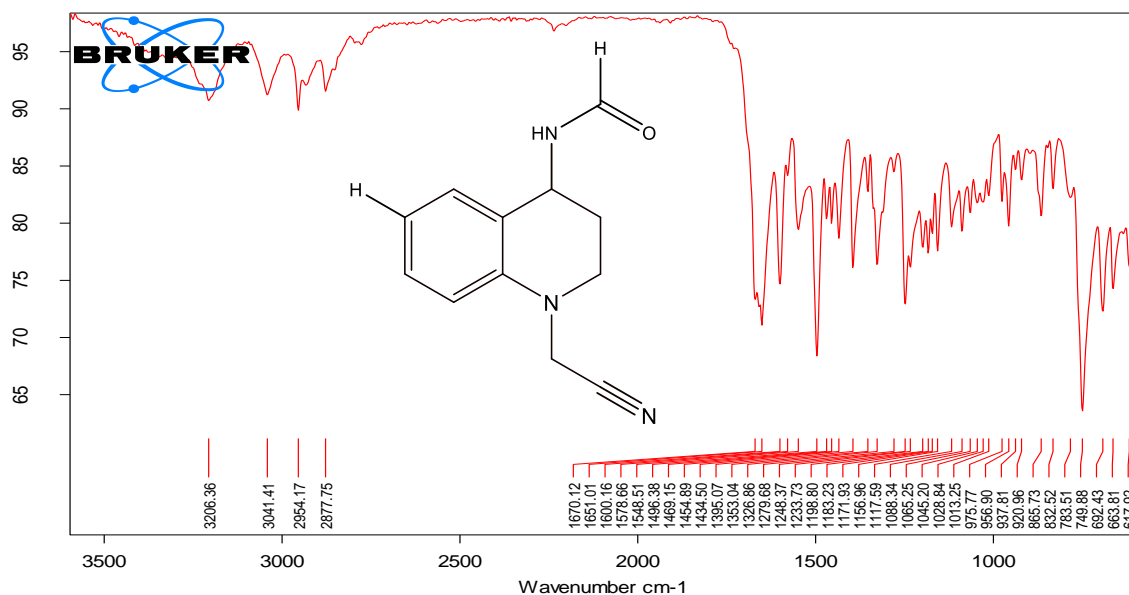


ANEXO XXIV. ESPECTRO ESI-MS DE LA *N*-CIANOMETIL-4-FORMAMIDO-6-METOXI-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA (2G**)**

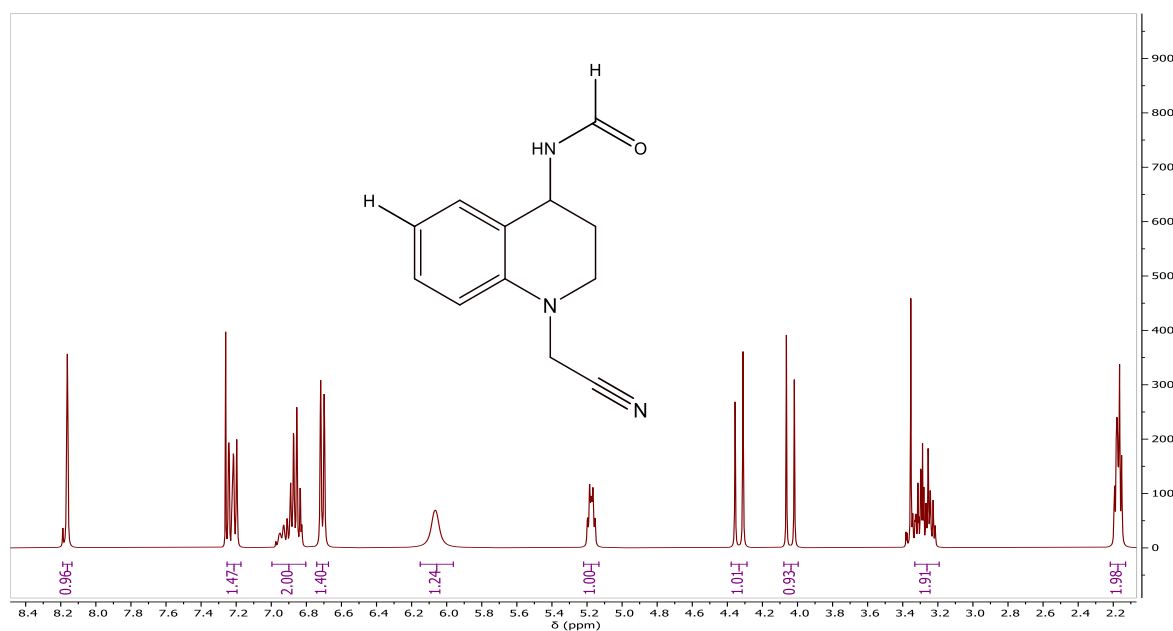


- **Espectro IR, ESI-MS, $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$ de la N-cianometil-4-formamido-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2h)**

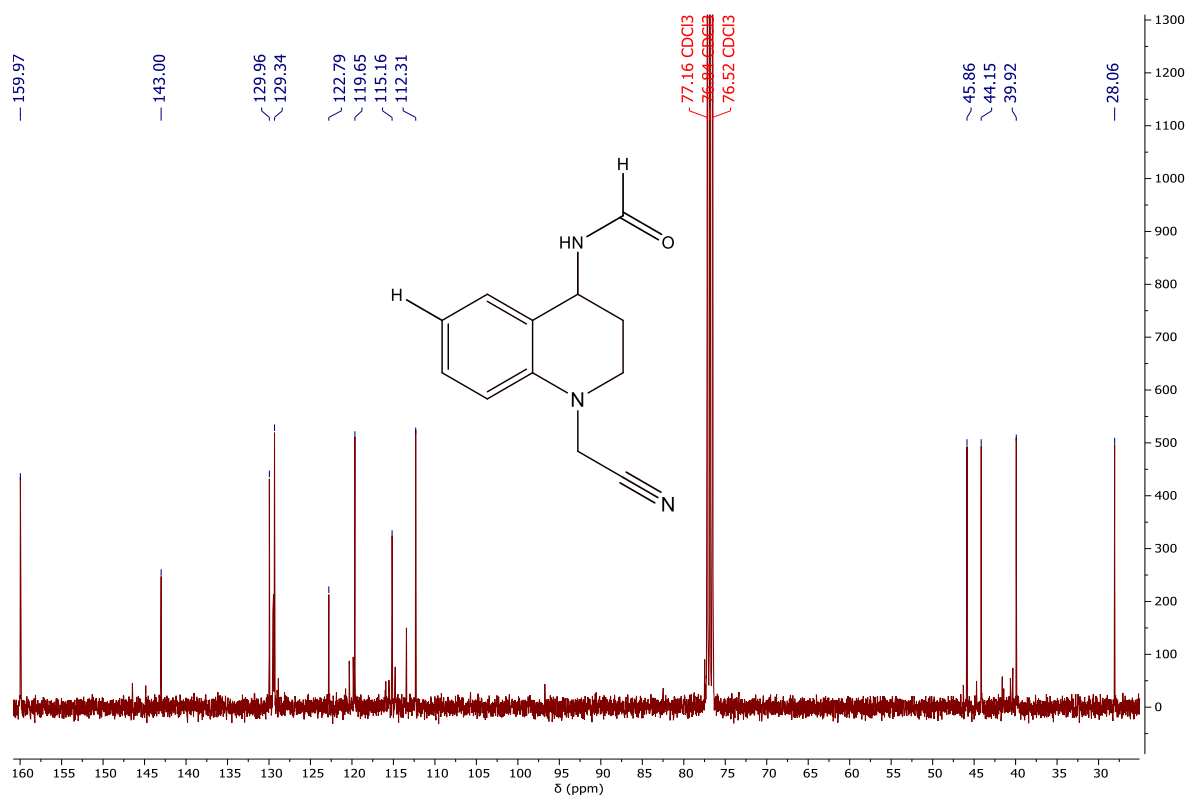
ANEXO XXV. ESPECTRO IR DE LA N-CIANOMETIL-4-FORMAMIDO -1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA (2h)



ANEXO XXVI. ESPECTRO $^1\text{H-RMN}$ DE LA N-CIANOMETIL-4-FORMAMIDO -1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA (2h)

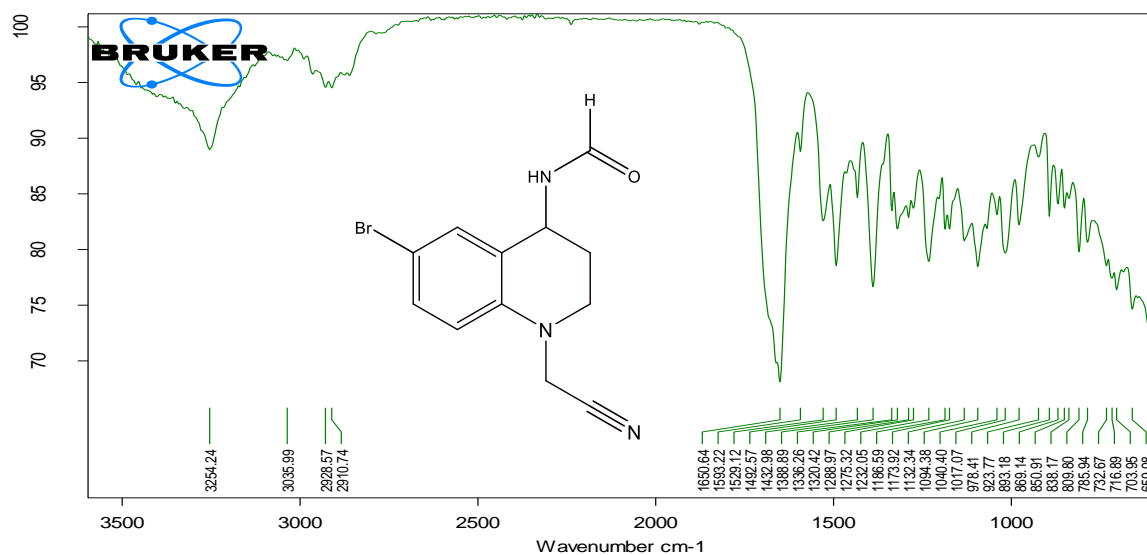


ANEXO XXVII. ESPECTRO ^{13}C -RMN DE LA N-CIANOMETIL-4-FORMAMIDO-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA (2H)

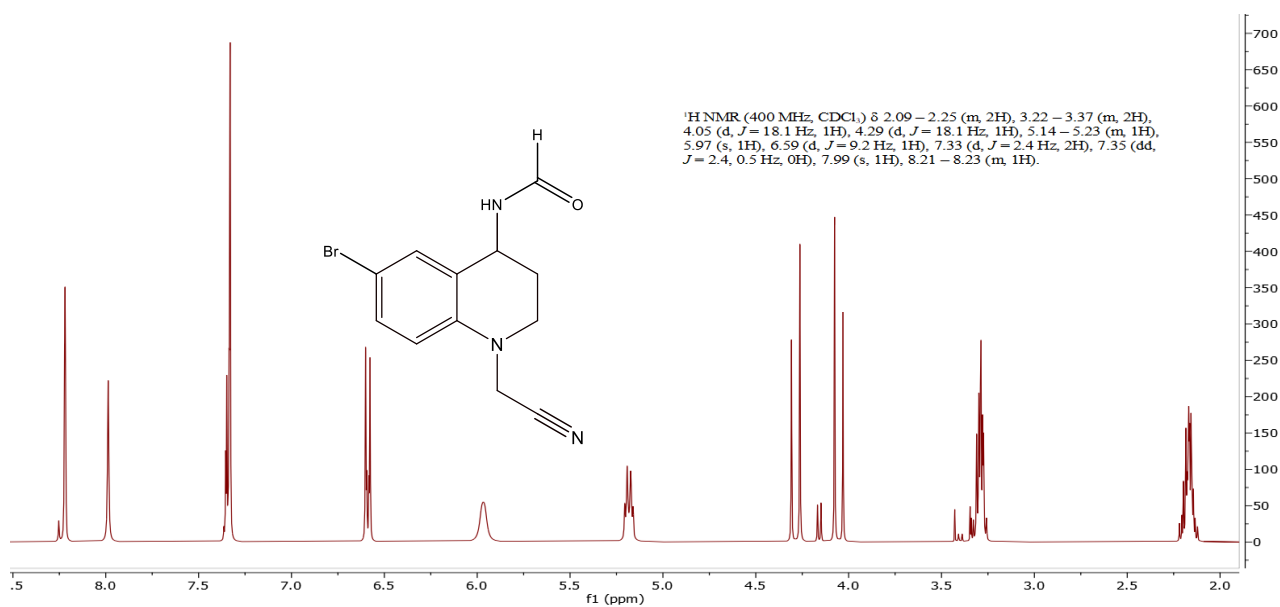


- **Espectro IR, ESI-MS, ¹H-RMN, ¹³C-RMN de la N-cianometil-6-bromo-4-formamido-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2i)**

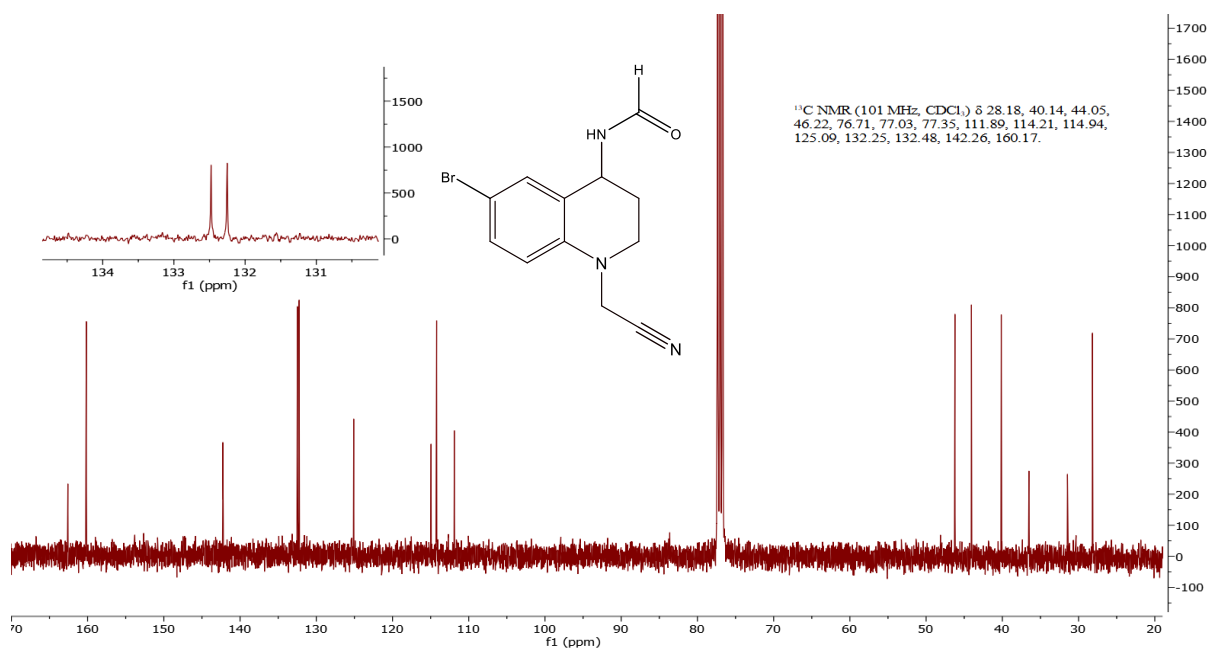
ANEXO XXVIII. ESPECTRO IR DE LA N-CIANOMETIL-6-BROMO-4-FORMAMIDO-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA (2I)



ANEXO XXIX. ESPECTRO ¹H-RMN DE LA N-CIANOMETIL-6-BROMO-4-FORMAMIDO-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA (2I)



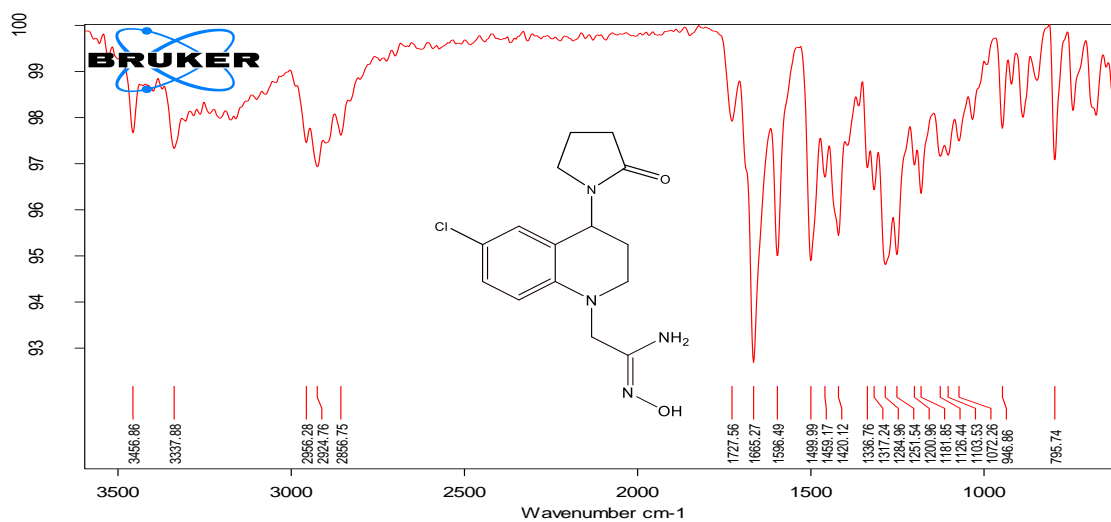
ANEXO XXX. ESPECTRO ^{13}C -RMN DE LA N-CIANOMETIL-6-BROMO-4-FORMAMIDO-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA (2I)



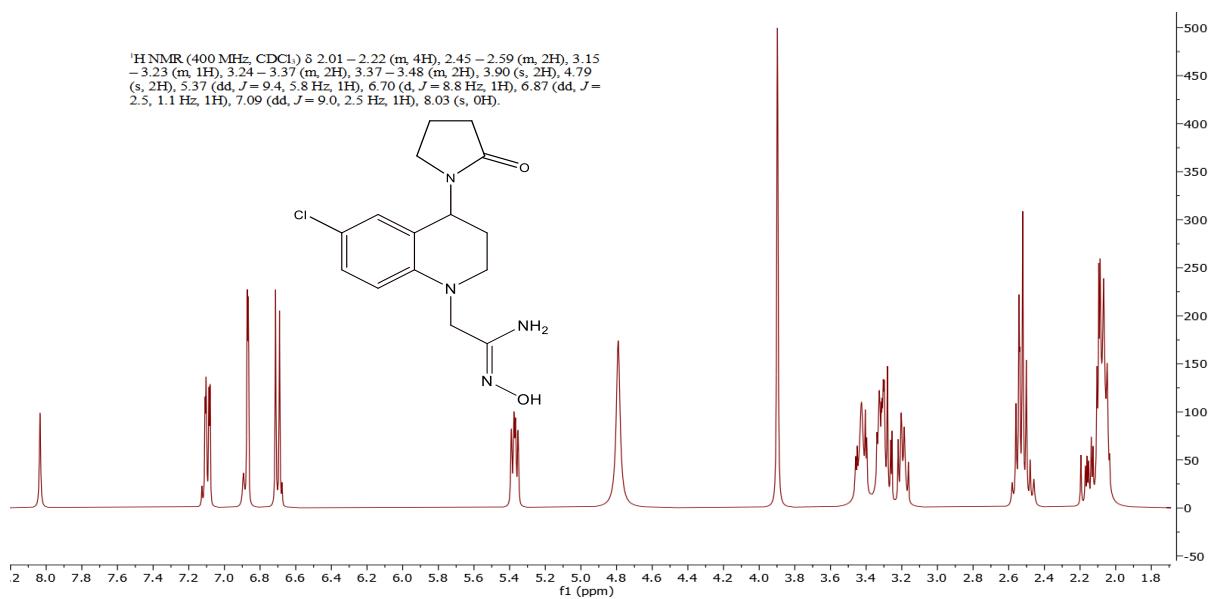
NUEVOS DERIVADOS THQ/AMX

- **Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN de la N'-hidroxi-2-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3b)**

ANEXO XXXI. ESPECTRO IR DE LA N'-HIDROXI-2-(6-CLORO-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3B)

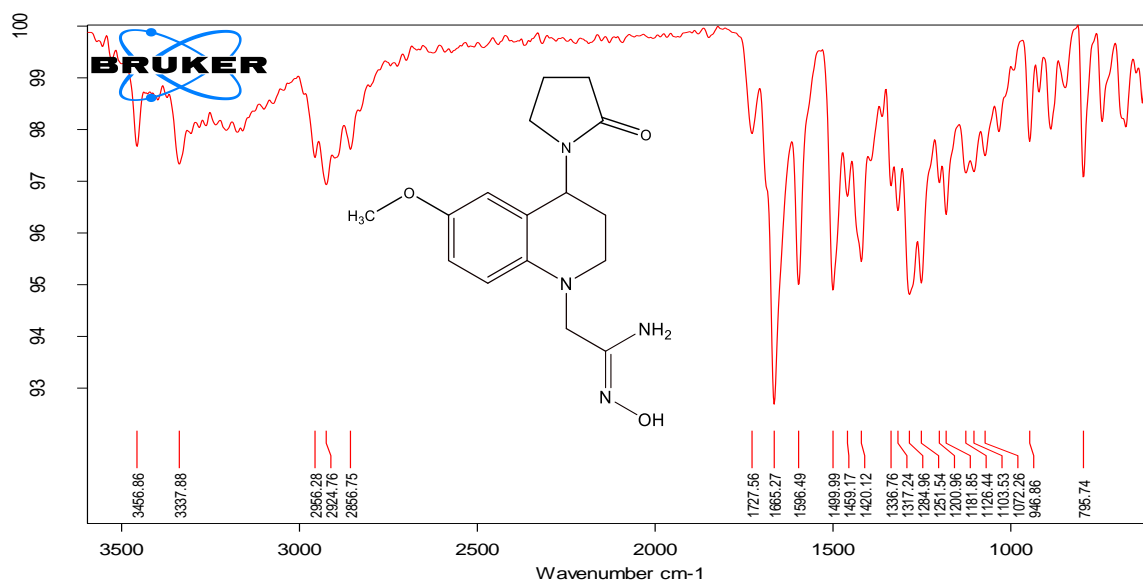


ANEXO XXXII. ESPECTRO ^1H -RMN DE LA N' -HIDROXI-2-(6-CLORO-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3B**)**

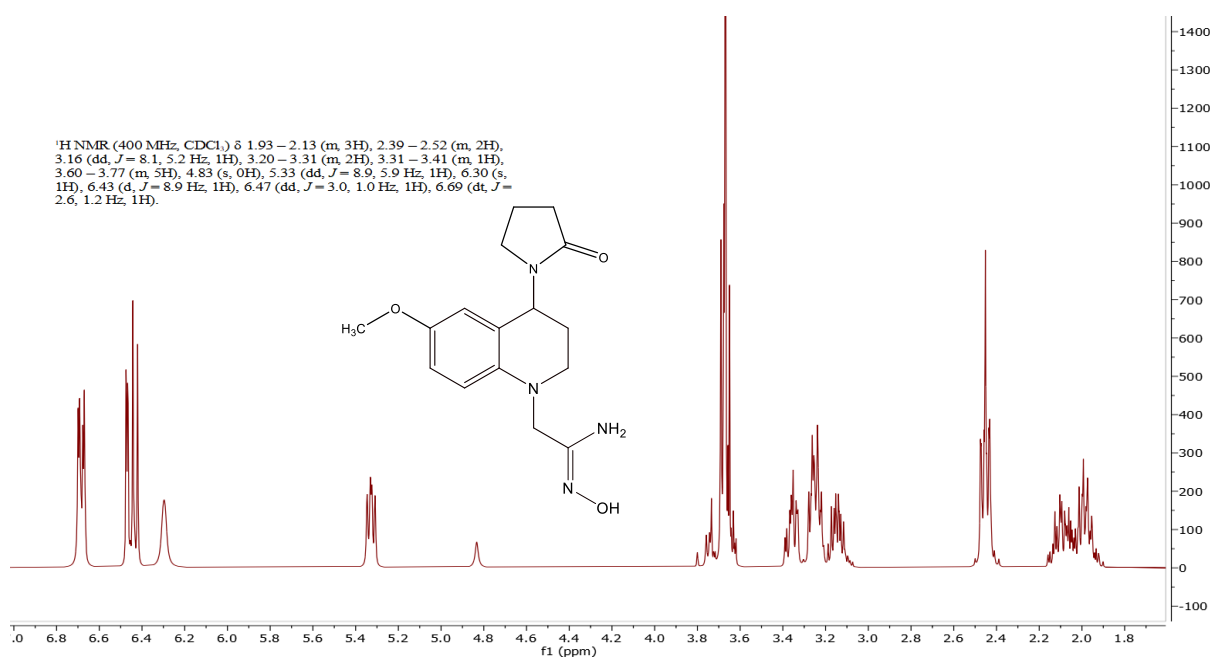


- Espectro IR, ESI-MS, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, DEPT135, ¹H, ¹H-COSY, HSQC, HMBC de la N'-hidroxi-2-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3c)

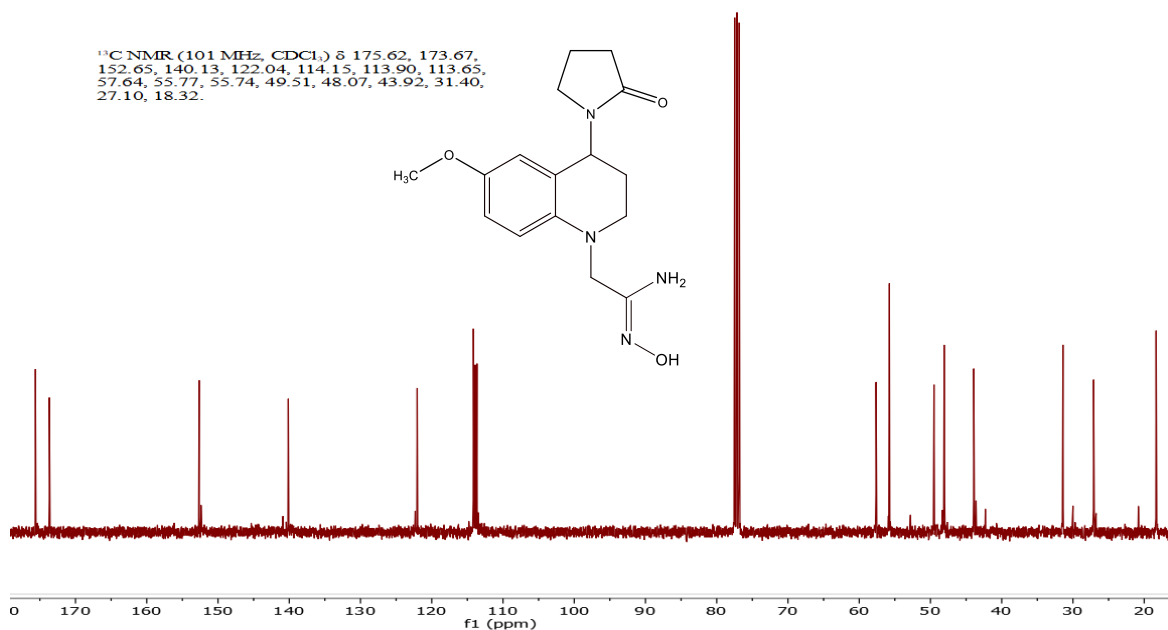
ANEXO XXXIII. ESPECTRO IR DE LA N'-HIDROXI-2-(6-METOXI-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3C)



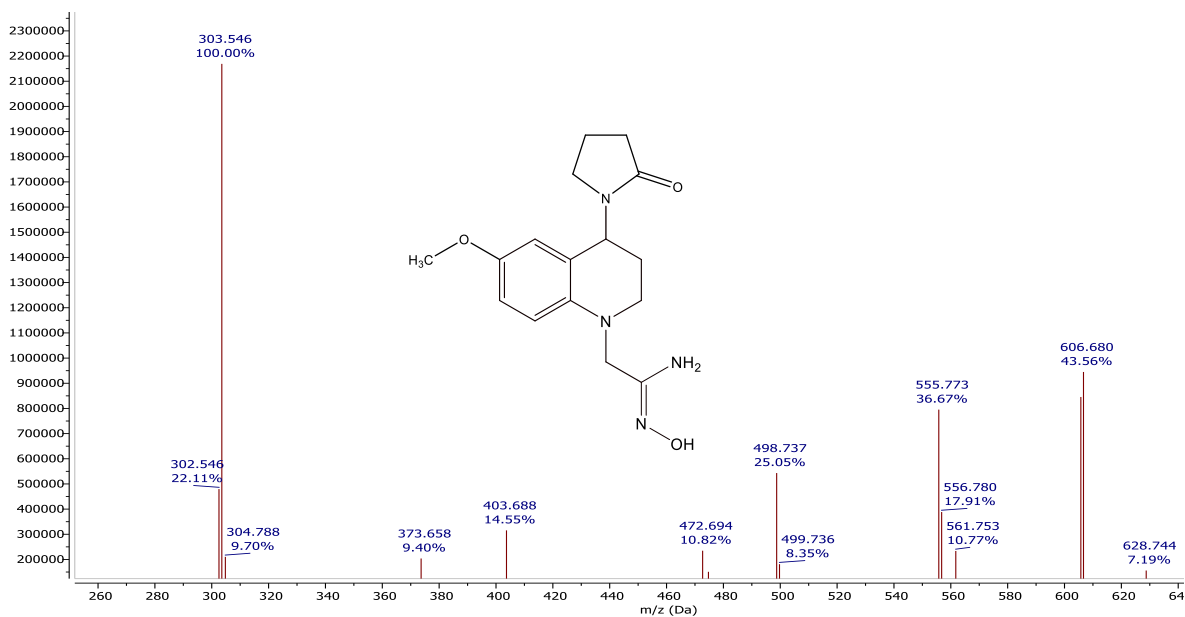
ANEXO XXXIV. ESPECTRO ¹H-RMN DE LA N'-HIDROXI-2-(6-METOXI-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3C)



ANEXO XXXV. ESPECTRO ^{13}C -RMN DE LA N' -HIDROXI-2-(6-METOXI-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3C)

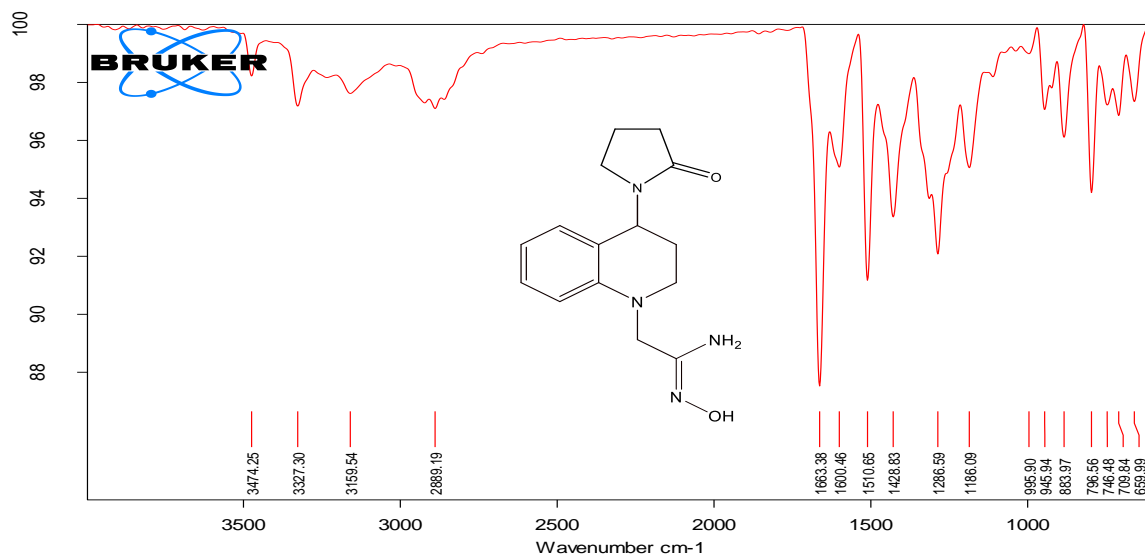


ANEXO XXXVI. ESPECTRO ESI-MS DE LA N' -HIDROXI-2-(6-METOXI-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3C)

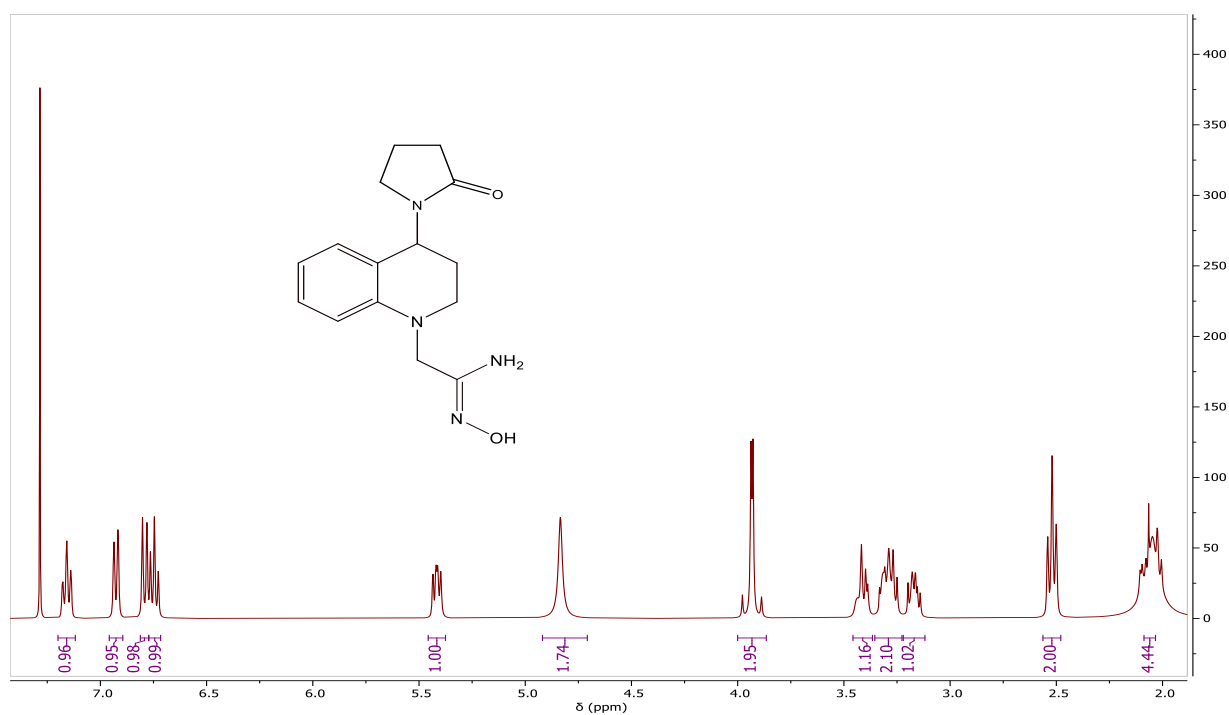


- **Espectro IR, ESI-MS, ¹H-RMN, ¹³C-RMN de la N'-hidroxi-2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida (3d)**

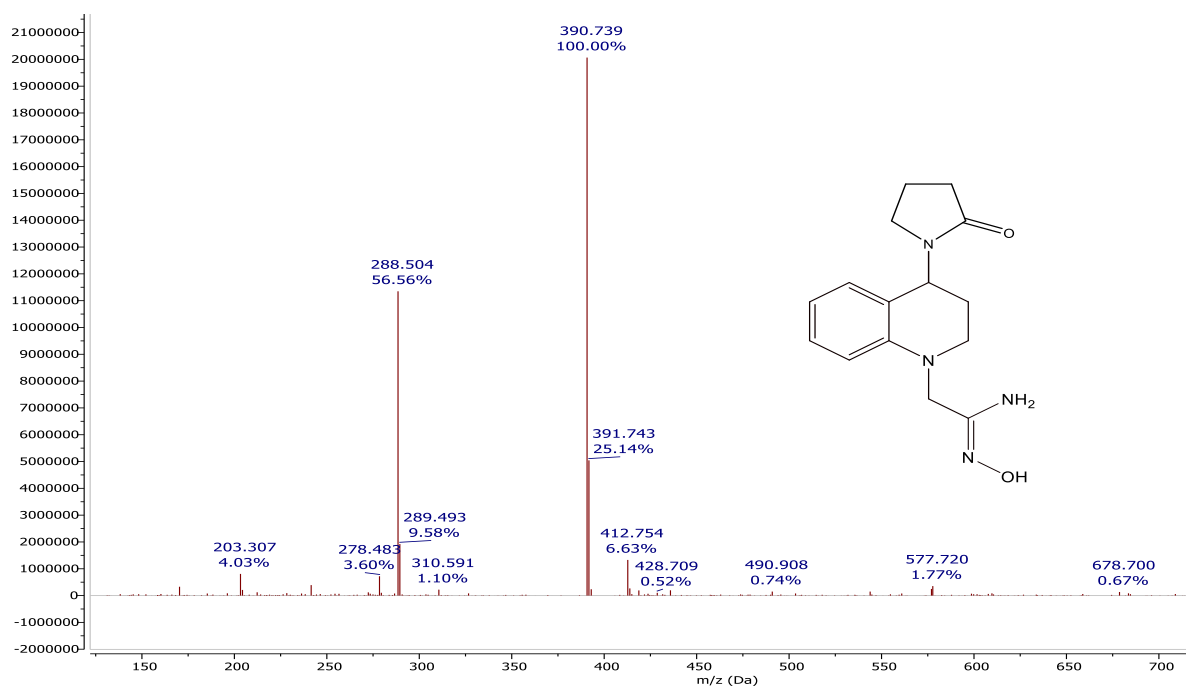
ANEXO XXXVII. ESPECTRO IR DE LA N'-HIDROXI-2-(4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3D)



ANEXO XXXVIII. ESPECTRO ¹H-RMN DE LA N'-HIDROXI-2-(4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3D)

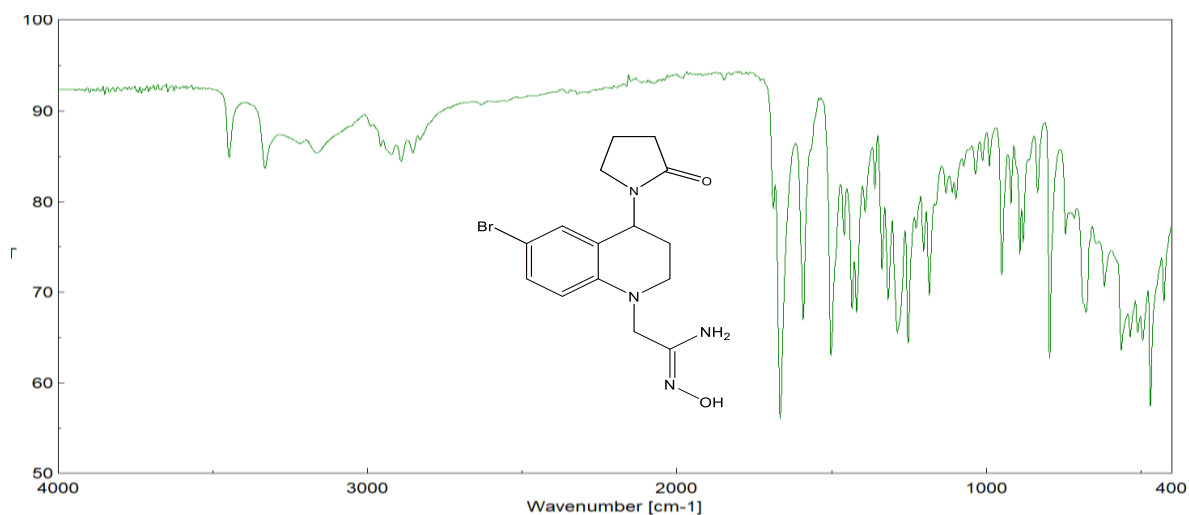


ANEXO XXXIX. ESPECTRO ESI-MS DE LA N'-HIDROXI-2-(4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3D)

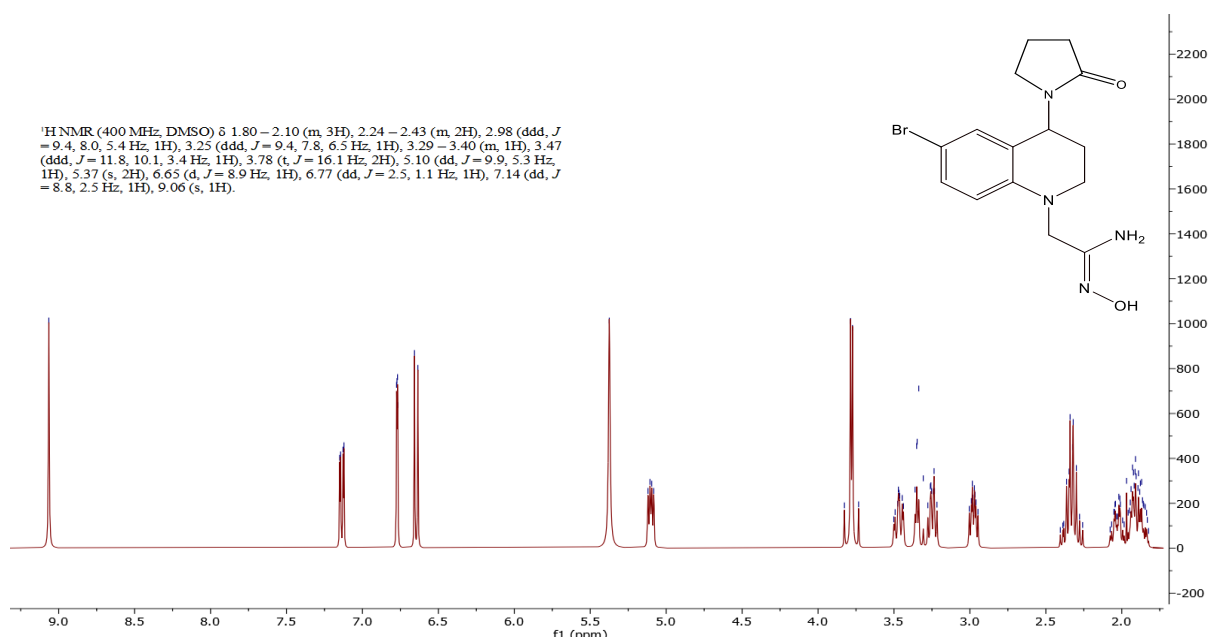


- **ESPECTRO IR, ESI-MS, ¹H-RMN, ¹³C-RMN DE LA N'-HIDROXI-2-(6-BROMO-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3E)**

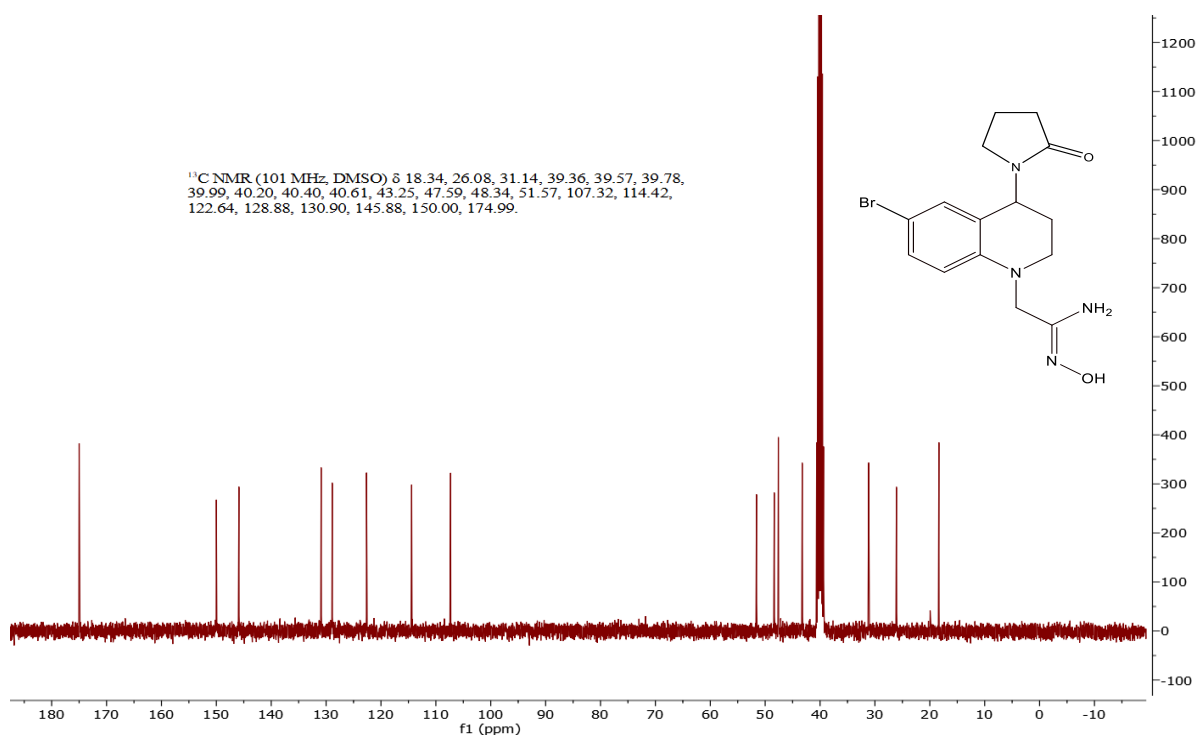
ANEXO XL. ESPECTRO IR DE LA N'-HIDROXI-2-(6-BROMO-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3E)



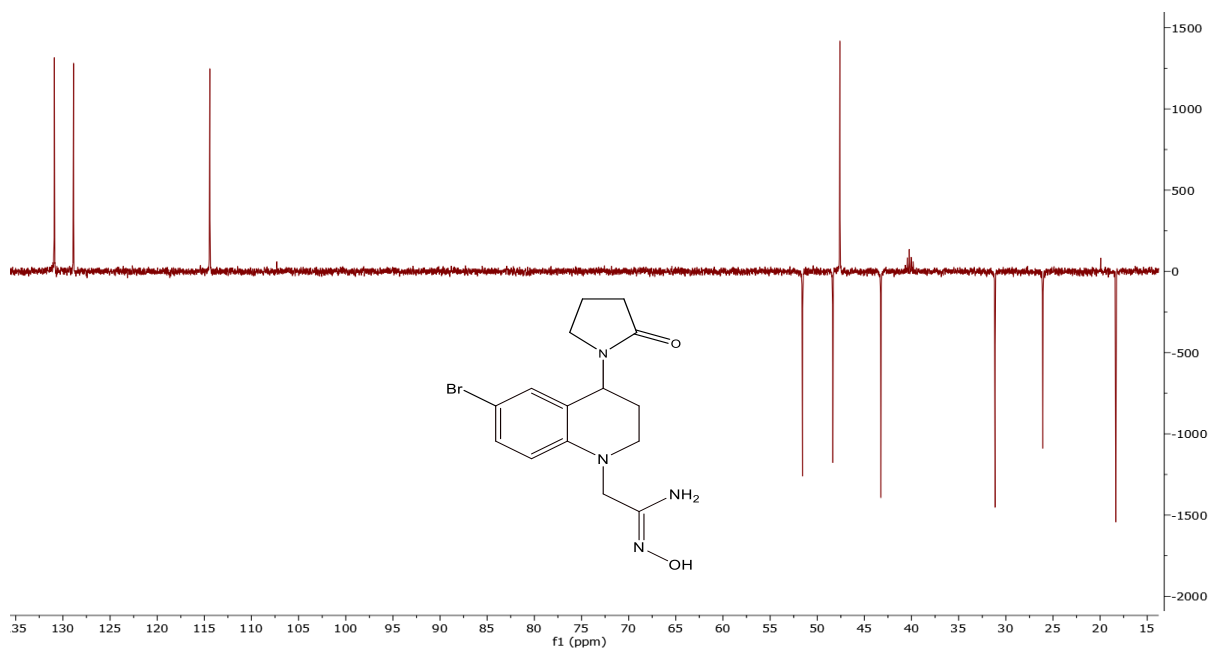
ANEXO XLI. ESPECTRO ^1H -RMN DE LA N' -HIDROXI-2-(6-BROMO-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3E)



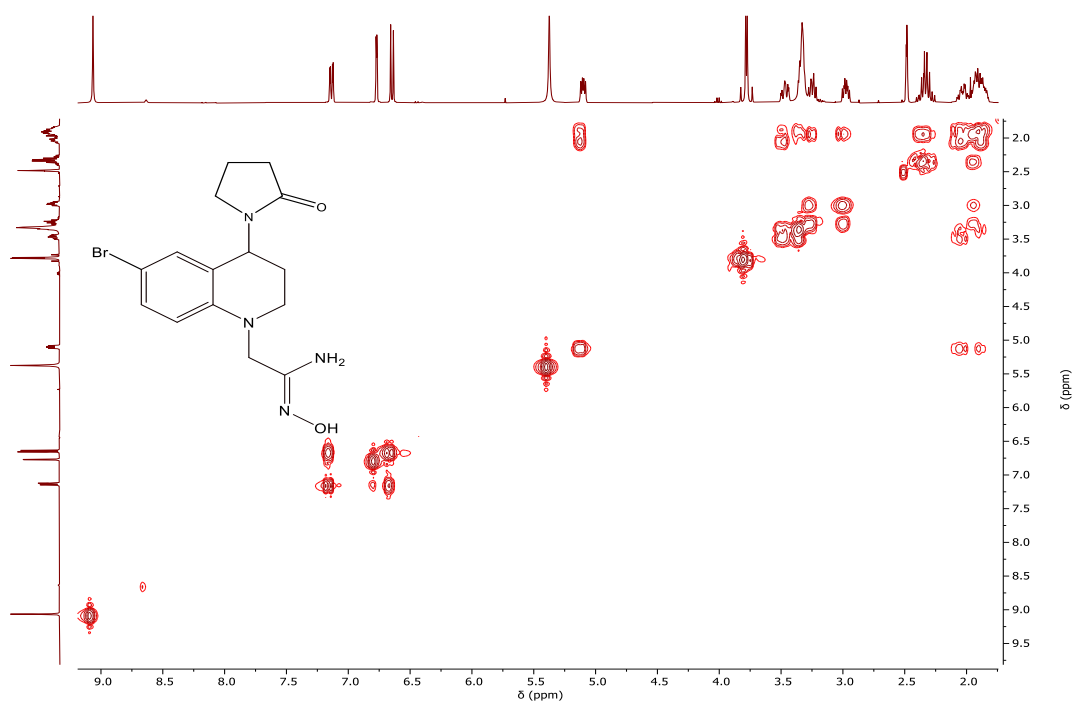
ANEXO XLII. ESPECTRO ^{13}C -RMN DE LA N' -HIDROXI-2-(6-BROMO-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3E)



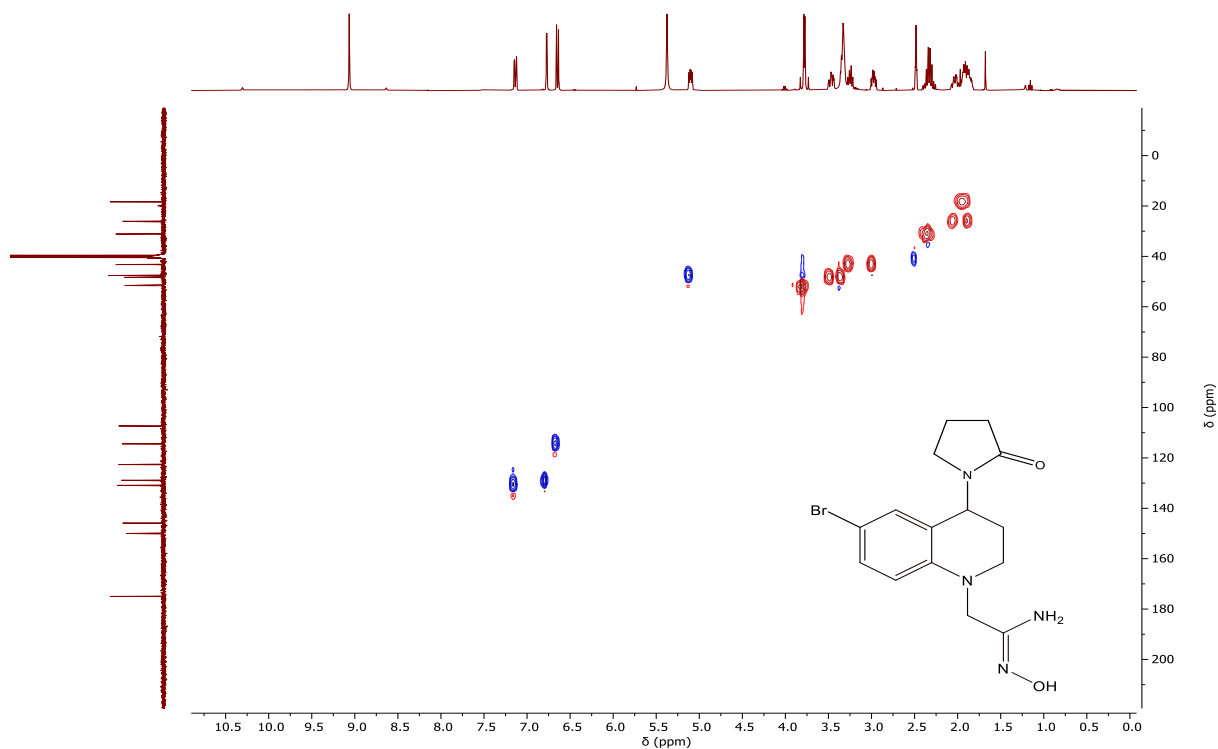
ANEXO XLIII. ESPECTRO DEPT-135 DE LA *N'*-HIDROXI-2-(6-BROMO-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (**3E**)



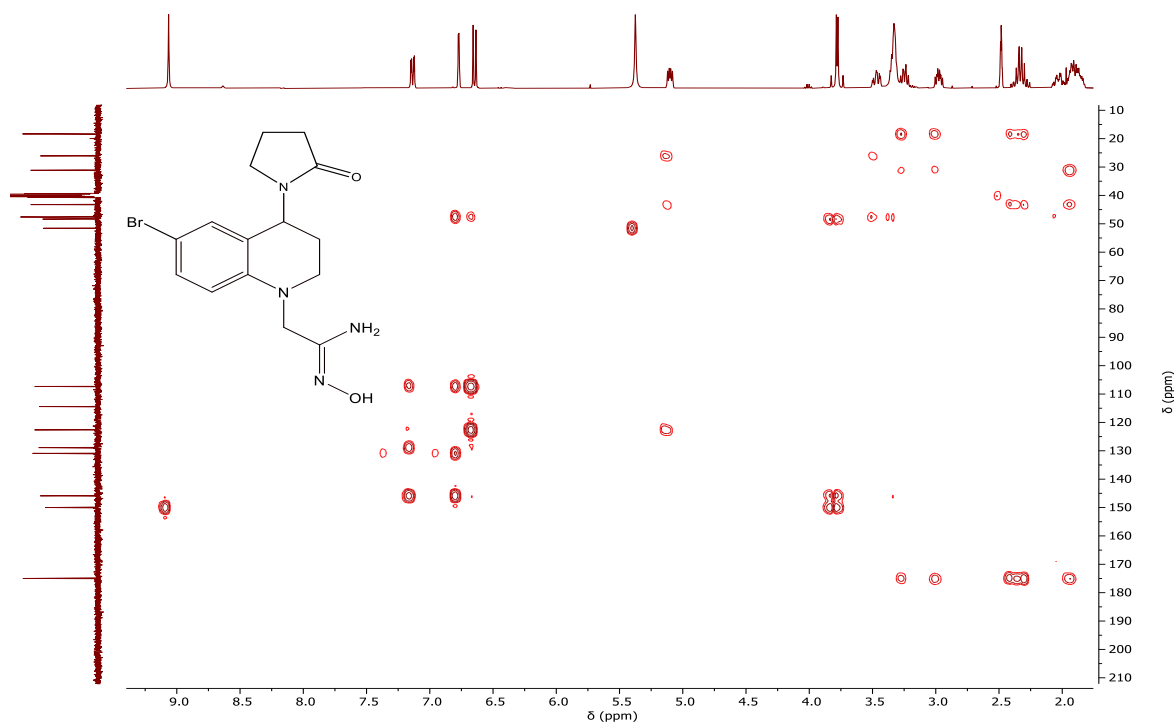
ANEXO XLIV. ESPECTRO $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY DE LA *N'*-HIDROXI-2-(6-BROMO-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (**3E**)



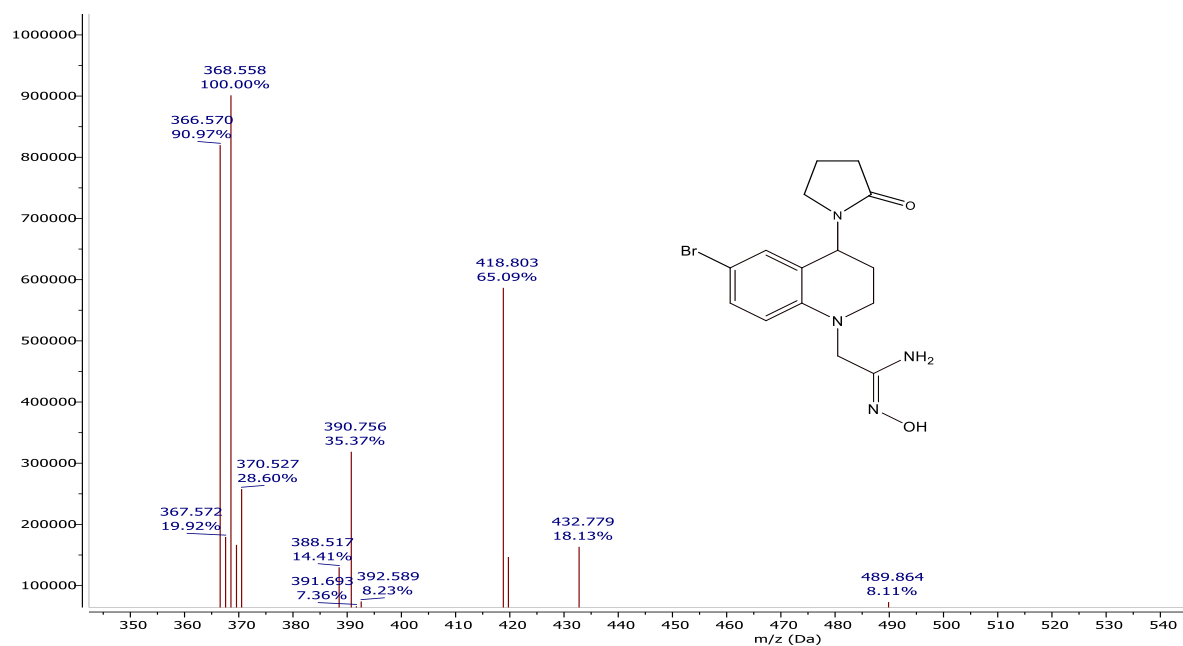
ANEXO XLV. ESPECTRO HSQC DE LA *N'*-HIDROXI-2-(6-BROMO-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (**3E**)



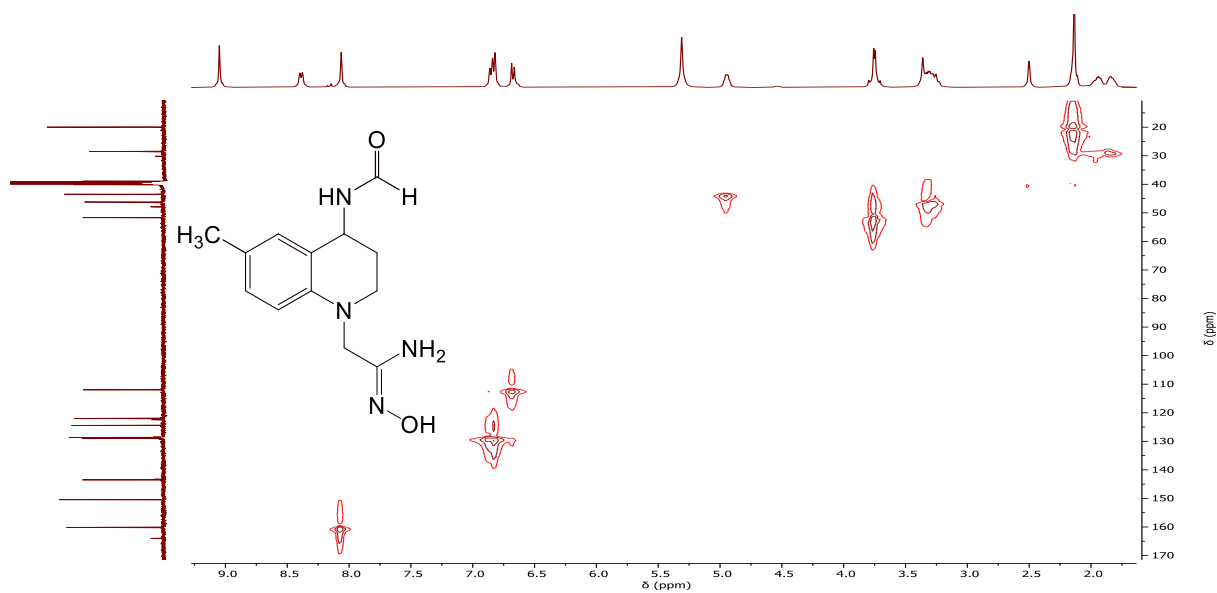
ANEXO XLVI. ESPECTRO HMBC DE LA *N'*-HIDROXI-2-(6-BROMO-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (**3E**)



ANEXO XLVII. ESPECTRO ESI-MS DE LA N'-HIDROXI-2-(6-BROMO-4-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)-3,4-DIHI-DROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (**3E**)

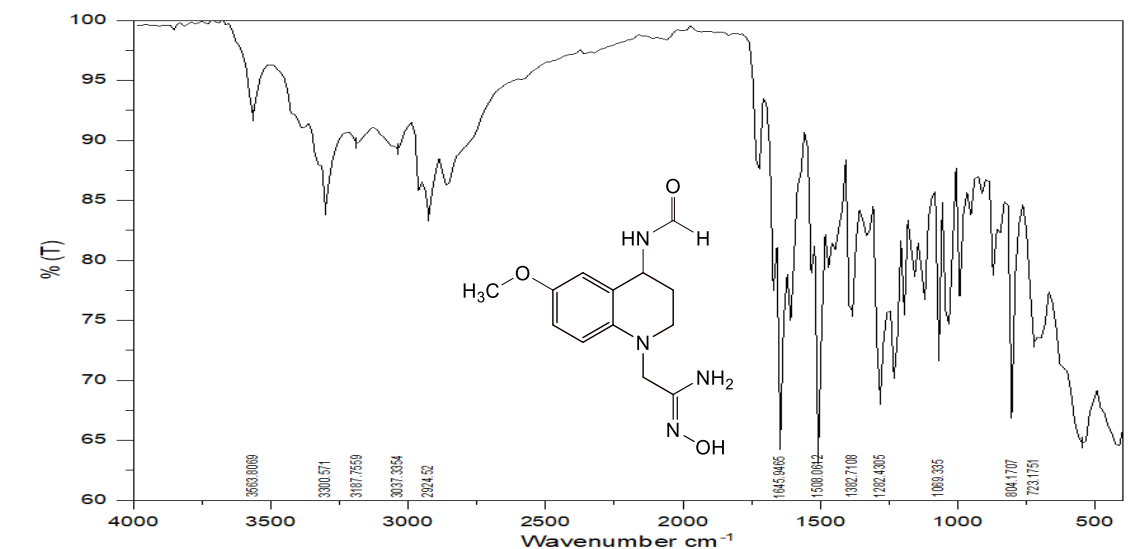


ANEXO XLVIII. ESPECTRO HMBC DE LA N'-HIDROXI-2-(4-FORMAMIDO-6-METILO-3,4-DIHI-DROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (**3E**)

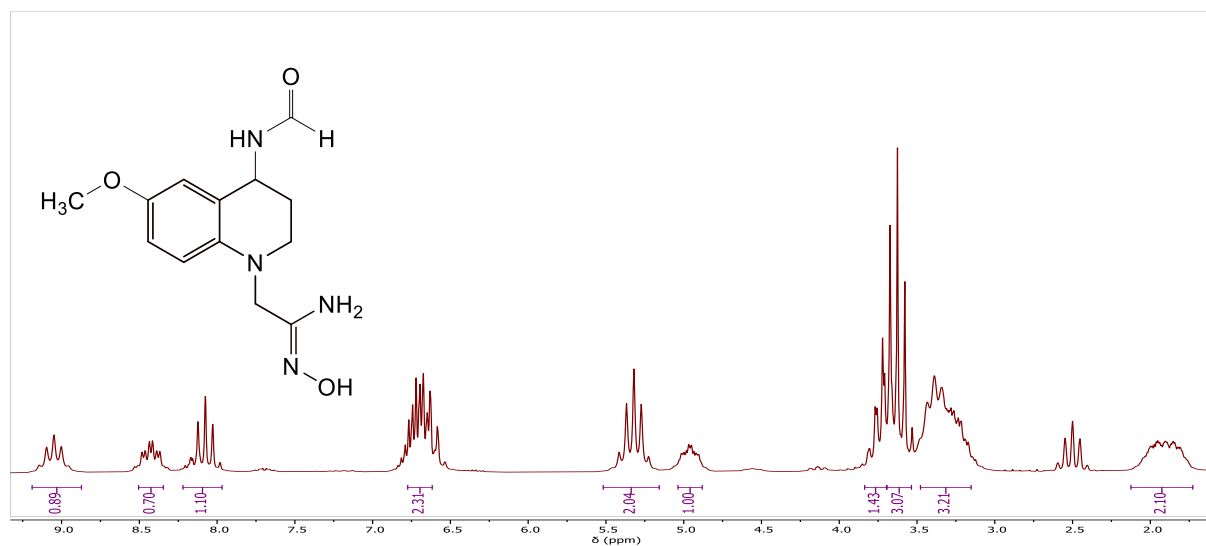


- Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN de la N' -hidroxi-2-(4-formamido-6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida. (3G)

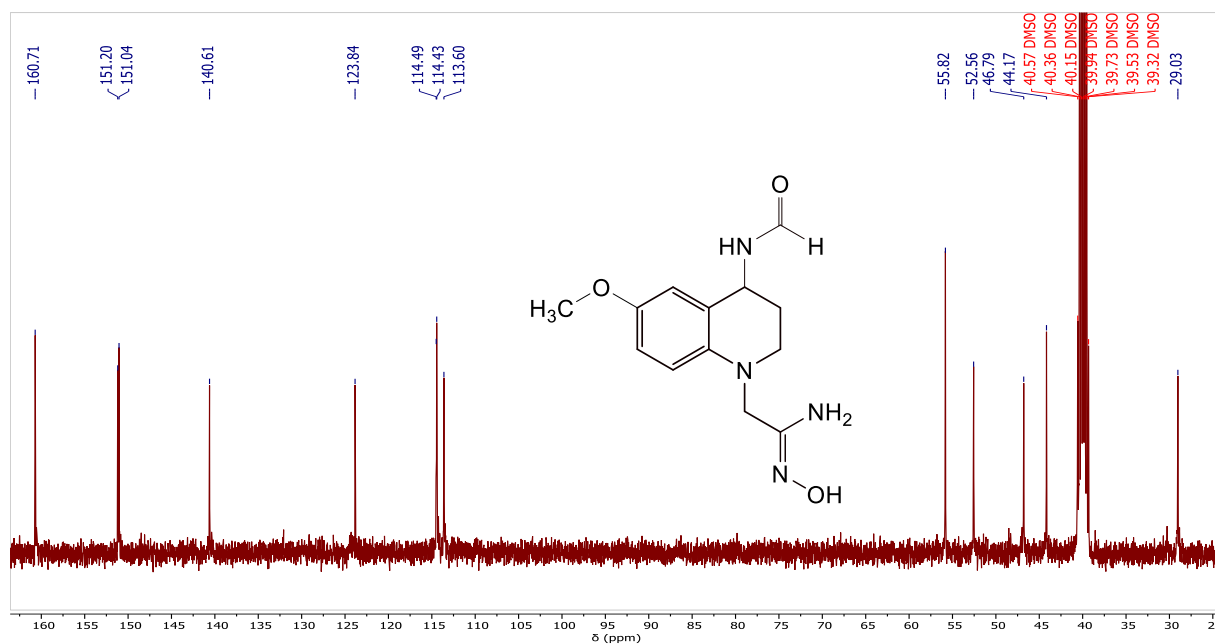
ANEXO XLIX. ESPECTRO IR DE LA N' -HIDROXI-2-(4-FORMAMIDO-6-METOXI-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3G)



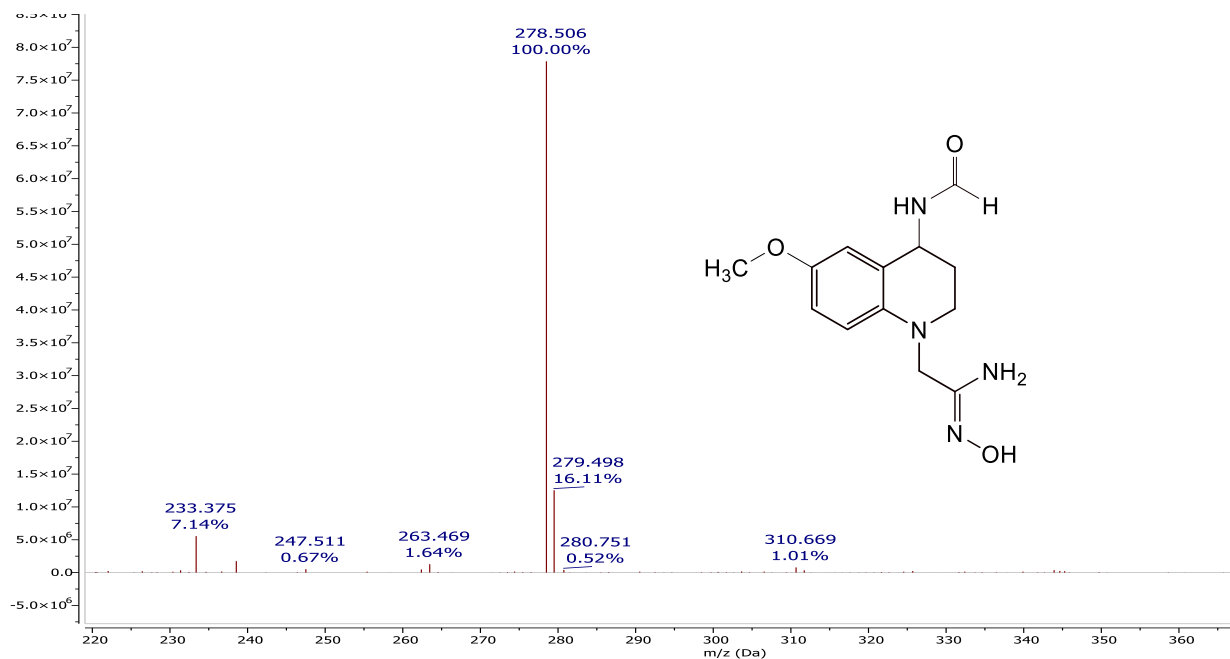
ANEXO L. ESPECTRO ^1H -RMN DE LA N' -HIDROXI-2-(4-FORMAMIDO-6-METOXI-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3G)



ANEXO LI. ESPECTRO ^{13}C -RMN DE LA N' -HIDROXI-2-(4-FORMAMIDO-6-METOXI-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (**3G**)

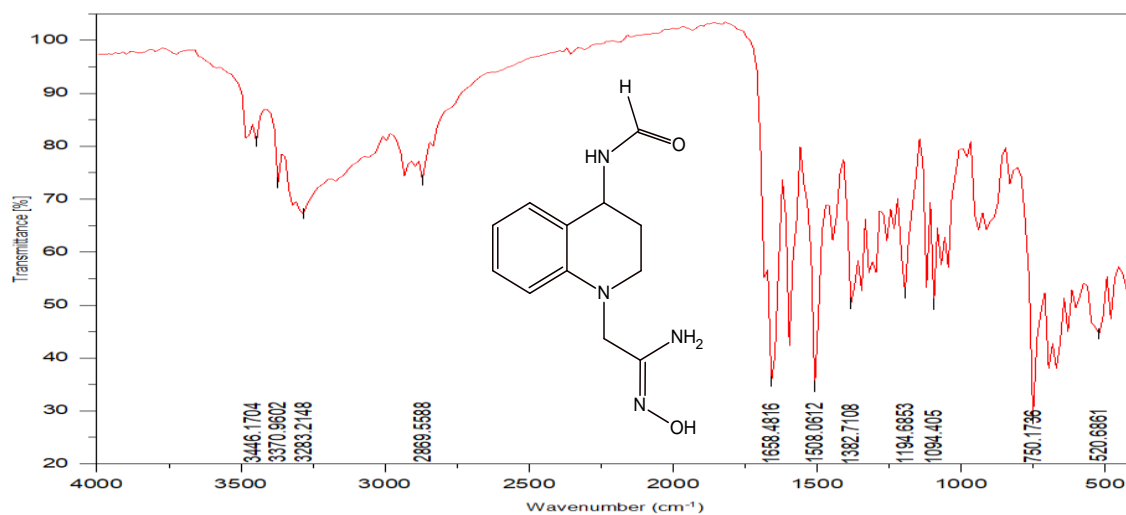


ANEXO LII. ESPECTRO ESI-MS DE LA N' -HIDROXI-2-(4-FORMAMIDO-6-METOXI-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (**3G**)

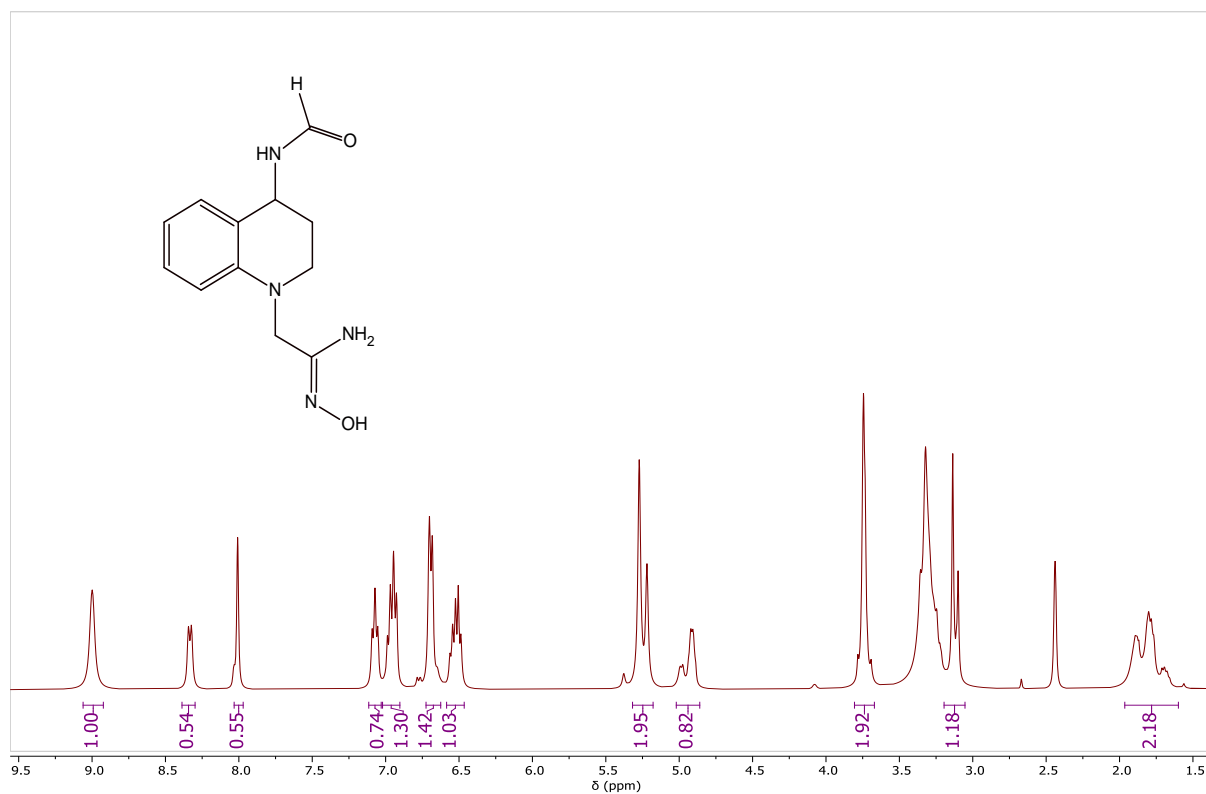


- **Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN de la *N'*-hidroxi-2-(4-formamido-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida. (3h)**

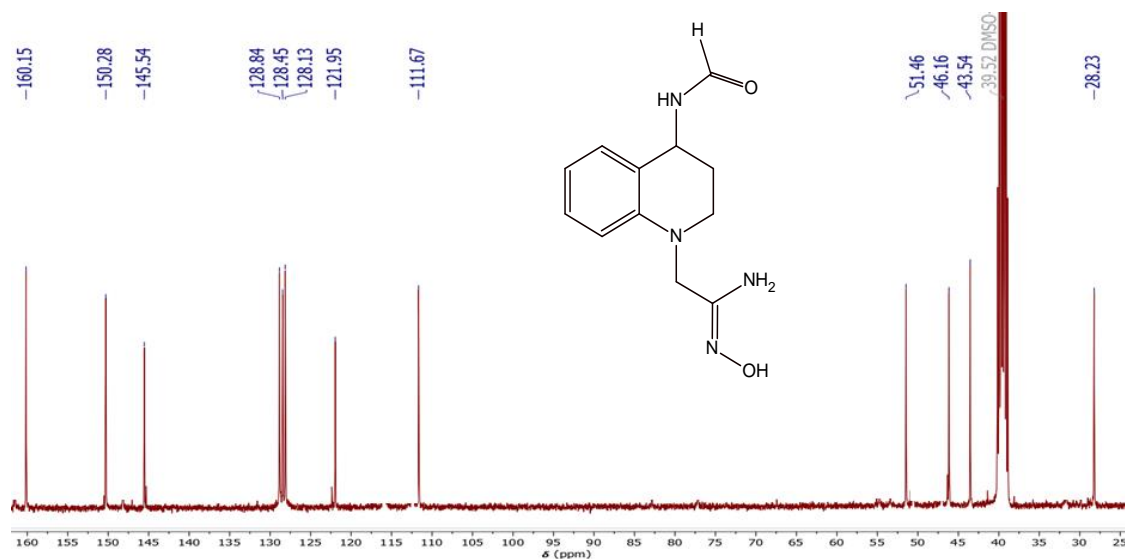
ANEXO LIII. ESPECTRO IR DE LA *N'*-HIDROXI-2-(4-FORMAMIDO-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3H)



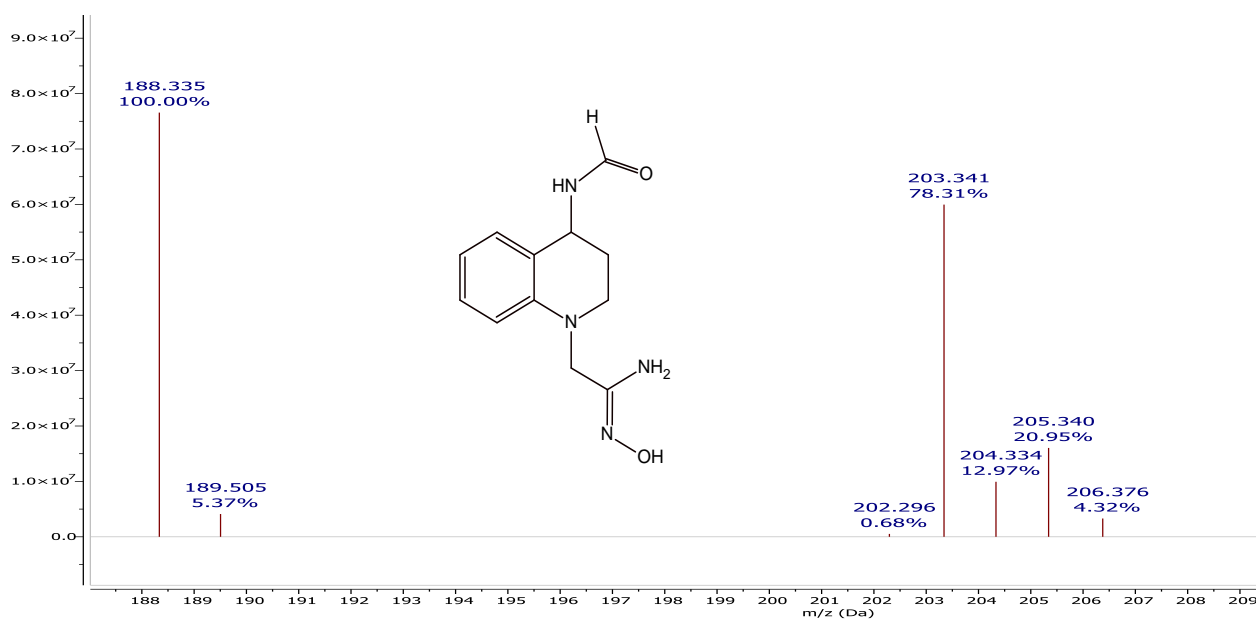
ANEXO LIV. ESPECTRO ^1H -RMN DE LA *N'*-HIDROXI-2-(4-FORMAMIDO-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3H)



ANEXO LV. ESPECTRO ^{13}C -RMN DE LA N' -HIDROXI-2-(4-FORMAMIDO-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3H)

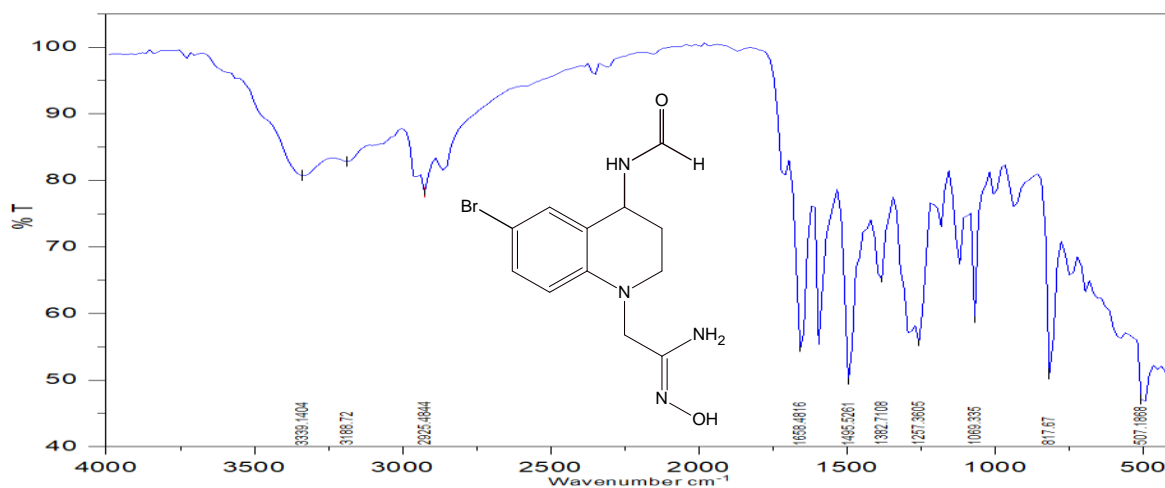


ANEXO LVI. ESI-MS DE LA N' -HIDROXI-2-(4-FORMAMIDO-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3H)

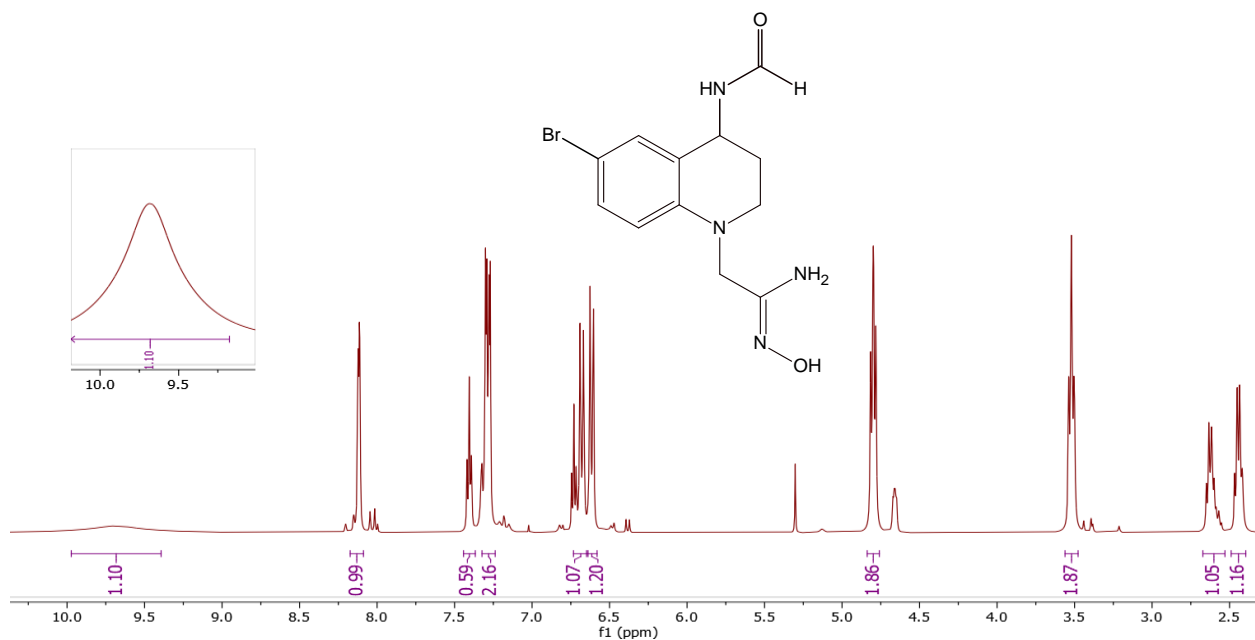


- **Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN de la N' -hidroxi-2-(6-bromo-4-formamido-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetimidamida. (3i)**

ANEXO LVII. ESPECTRO IR DE LA N' -HIDROXI-2-(6-BROMO-4-FORMAMIDO-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3I)



ANEXO LVIII. ESPECTRO ^1H -RMN DE LA N' -HIDROXI-2-(6-BROMO-4-FORMAMIDO-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3I)



ANEXO LIX. ESPECTRO ^{13}C -RMN DE LA N' -HIDROXI-2-(6-BROMO-4-FORMAMIDO-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)ACETIMIDAMIDA (3I)

