

**LA DIMEDONA COMO “BUILDING BLOCK”
EN LA SÍNTESIS DE SISTEMAS ACRIDINDIÓNICOS Y CARBOXAMÍDICOS.
ESTUDIO PRELIMINAR DE ALGUNAS ACRIDINDIONAS COMO
COLORANTES LASER**

Trabajo de grado para optar al título de Química

**SUGEY MARYURI MARTÍNEZ GÓMEZ
Estudiante UIS, Cod. 2020588**



**GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN MACROMOLÉCULAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**



**LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

2008

**LA DIMEDONA COMO “BUILDING BLOCK”
EN LA SÍNTESIS DE SISTEMAS ACRIDINDIÓNICOS Y CARBOXAMÍDICOS.
ESTUDIO PRELIMINAR DE ALGUNAS ACRIDINDIONAS COMO
COLORANTES LASER**

SUGEY MARYURI MARTÍNEZ GÓMEZ
Estudiante UIS, Cod. 2020588

Trabajo de Grado

Director:
CRISTIAN OCHOA PUENTES, *MSc.*
UNAL

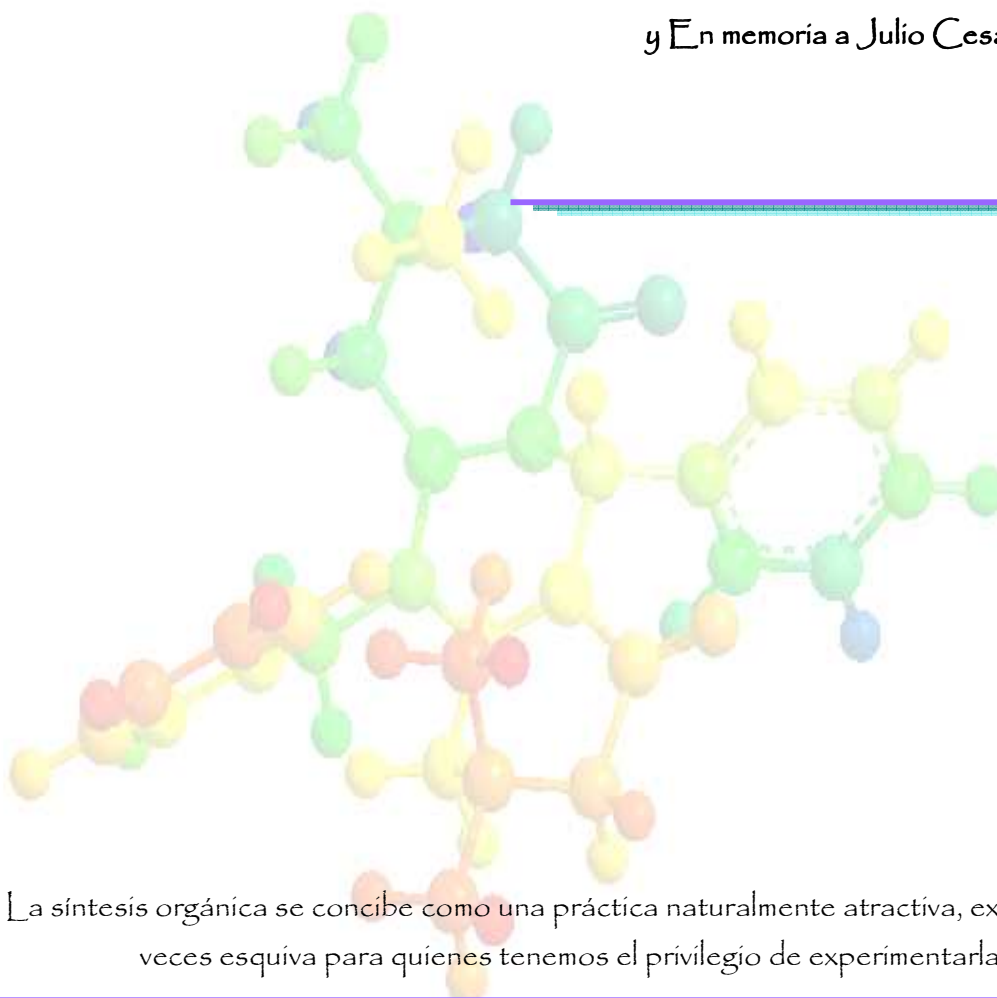
Co-director:
ALIRIO PALMA RODRÍGUEZ, *PhD.*
UIS

**GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN MACROMOLÉCULAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**

**LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

A mi especial familia
Madre, Juli, Enri y Camilito

y En memoria a Julio Cesar Torres...



La síntesis orgánica se concibe como una práctica naturalmente atractiva, excitante y a veces esquiva para quienes tenemos el privilegio de experimentarla

Sugey Maryuri Martínez Gómez

AGRADECIMIENTOS

Reconozco que el trabajo en equipo requiere de paciencia, coordinación, tiempo, trabajo y esfuerzo, es por esto que sin lugar a dudas en éste tipo de investigación es fructífera y enriquecedora. Por ello agradezco a:

A mis directores:

Al profesor Cristian Ochoa P. mi director UNAL, por acogerme en su grupo de investigación, por brindarme su apoyo, ideas y comprensión en cada día de trabajo. Por ser no un Profe, sí no un verdadero maestro dedicado, comprometido, consejero y para nada regañón... el mejor.

Al profesor Alirio Palma mi Co-director UIS, por su apoyo incondicional, por sus consejos y amor a la orgánica, que pasaron de un salón de clase a un laboratorio de investigación.

Al profesor Cesar Sierra UNAL, por animarme los días de trabajo con su divertido ánimo y su inigualable sentido de progreso, por hacerme reír y por reírse de mí, y claro, por su eficaz asesoría científica y su colaboración.

A mis compañeros del Grupo de Investigación en Macromoléculas:

A Sandra (Jhoana), Soto, Chávez, John Alzate (choco), Alejandro, Camilo Viasus, y Vicentes, también a los integrantes de corazón Mauricio, Carlos Torres (chimi), Davier, Diego Moreno, Joulie Pauline (La Vecinita) por compartir el nacimiento de un nuevo grupo de investigación, por los buenos días de sol pastando y claro esta, por ser quienes son, los mejores compañeros rolos que una santandereana haya podido conocer

A la UNAL y la UIS

A todos los involucrados en esta primera vez: Tesis de Grado como Pasantía de Investigación UNAL-UIS.

Al Doctor Augusto Rivera Umaña	Director Departamento de Química UNAL
Al Doctor Cristian Blanco	Director y Ex-Directora,
A la Doctora Martha Niño	Escuela de Química UIS
Al Doctor Alberto Vergara	Director ORE
A la Doctora Paula Arias	Directora ORI
A la señora Clara Elena Gómez H.	Asistente de Relaciones Exteriores
A la señora Estela Gamba	Asistente de Relaciones Internacionales
Al Comité de Trabajos de Grado UIS Faculta de Ciencias UIS-UNAL	

A mi familia:

A mi madre por su constante apoyo, amor y cuidado. Definitivamente no hay palabras para expresar cuanto siento por ella. A mis hermanos, a mi padre Rafael Martínez, por darme la vida. A todos mis familiares Martínez y Gómez.

A mis amigos:

A *Gregorio Hernández*, mi AMIGO de más de la mitad de mi vida, por su constante e inigualable compañía, y su familia (Doña Marta, Don Gregorio, Freddy, Juliana y los niños), quienes sin saberlo se convirtieron en mi familia, compartiendo juntos muchos momentos únicos en nuestras vidas.

A Doña Gloria Amparo Ortiz, quien me acogió en su hogar en mis últimos años de carrera como a una hija prodiga, brindando me su casa, su protección y su amor de madre. Sandra Liliana León Ortiz, mi amiga del colegio (INEM), quien sin pensarlo se convirtió en mi hermana menor al compartir conmigo su hogar. A las dos, madre e hija, por permitirme sentir parte de su pequeño pero selecto núcleo familiar.

A Yenny Bueno, compañera de carrera y amiga, quien en los últimos años entre secciones de estudio, charlas, bromas y risas, siempre me acompañó a estar sola en esta ciudad llena de personas, pero escasa en amigos cargados de consejos y motivaciones, como ella.

A Henry Gómez, mi tío, por convertirse en mi profesor de inglés al final de mi carrera, al ayudarme a superar mis miedos proporcionándome confianza ante otro idioma.

Agradezco nuevamente y con alegría a todos aquellos que de una u otra forma intervinieron en la realización de este trabajo de investigación (profesores (as), secretarías, técnicos de laboratorio, amigos y compañeros (UNAL y UIS), con el cual culminó mis estudios de pregrado y doy un final exitoso al proyecto de vida que me fijé a mis 16 años. Ahora inicio una nueva etapa de mi vida, y junto a ella nacen muchos otros proyectos a corto y largo plazo, que pretendo al igual que éste, se convierta en muchas lágrimas de alegrías y enormes frutos de felicidad.

Sugey Maryuri Martínez Gómez

Título: *LA DIMEDONA COMO “BUILDING BLOCK” EN LA SÍNTESIS DE SISTEMAS ACRIDINDIÓNICOS Y CARBOXAMÍDICOS. ESTUDIO PRELIMINAR DE ALGUNAS ACRIDINDIONAS COMO COLORANTES LASER.

Autor: MARTÍNEZ GÓMEZ, Sugey Maryuri**

Palabras claves: Dimedona, acridindionas, colorantes láser, carboxamidas.

Contenido:

Las 1,8-acridindionas son heterocíclicos nitrogenados, oxo derivados de la acridina. Estas moléculas son consideradas por la comunidad científica como dianas interesantes, ya que además de presentar reconocidas propiedades biológicas, poseen características de fluorescencia. Esto hace de este tipo de compuestos *fuentes* atractivas, que motivan su estudio en las áreas de la química orgánica y analítica. A la par de las 1,8-acridindionas, los derivados carboxamídicos poseen reconocida importancia sintética y destacan por sus propiedades biológicas, tales como la actividad antibacteriana y antifúngica, que promueven, de igual forma, su investigación.

Con ayuda de la dimedona como bloque de construcción, en este trabajo se preparó una serie de derivados de los sistemas en estudio. Así, a través de una síntesis one-pot entre la bencilamina, dimedona y una serie particular de aldehídos (hetero)aromáticos se obtuvo un conjunto de 1,8-acridindionas. Adicionalmente, se obtuvo una pequeña serie de derivados carboxamídicos mediante la transformación de las enaminas generadas a partir de dimedona y aminas aromáticas, con fenilisocianato.

Como resultado del trabajo, se encontró que en la síntesis de las 1,8-acridindionas, aplicando la metodología desarrollada, además de las 1,8-acridindionas N-Bencil sustituidas esperadas, también se generaron los correspondientes derivados N-H, los cuales fueron separados y caracterizados. La evaluación de la fluorescencia de estos compuestos indica que la presencia del sustituyente N-Bn incrementa dicha propiedad, comparada con los derivados no sustituidos.

*Trabajo de Grado

**Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias
Departamento de Química. Director: *Cristian Ochoa P. Qco, MSc.*
Universidad industrial de Santander, Facultad de Ciencias.
Escuela de Química. Co- Director: *Alirio Palma, PhD.*

Title: * THE DIMEDONE AS BUILDING BLOCK IN ACRIDINEDIONIC AND CARBOXAMIDIC SYSTEMS SYNTHESIS. PRELIMINAR STUDY OF SEVERAL ACRIDINEDIONES AS LASER DYES.

Author: MARTÍNEZ GÓMEZ, Sugey Maryuri**

Keywords: Dimedone, acridinediones, laser dyes, carboxamides.

Summary:

The 1,8-acridinediones are nitrogenated heterocycles, oxo-derivatives of acridines. These molecules are considered interesting targets for the scientific community because of their known biologic properties and their fluorescent characteristics. These compounds are attractive sources encouraging their research in organic and analytic chemistry. Beside the 1,8-acridinediones the carboxamidic derivatives posses synthetic importance and remarkable biologic properties as bactericide and fungicidal, promoting at the same time their research.

By using the dimedone as building block, in this work a series of derivative systems under study were prepared. Through a one-pot synthesis between the benzylamine, dimedone and a particular series of (hetero)aromatic aldehydes a group conjunct of 1,8-acridinediones were obtained. Furthermore, a small series of carboxamidic derivatives were also obtained by of the generated enamines transformation from the dimedone and aromatic amines, and phenyl isocyanate.

As a result of the research work it was found that in the synthesis of the 1,8-acridinediones by applying the developed methodology beside the expected N-bencyl substituted 1,8-acridinediones the corresponding N-H derivatives were also generated, separated and characterized. Fluorescence analyses indicate that the presence of the N-Bn increases such property in comparison with the non-substituted derivatives.

*Pregrade research work.

**Universidad Nacional de Colombia, Sciences faculty
Chemistry Department. Director: *Cristian Ochoa P, MSc.*
Universidad industrial de Santander, Sciences faculty.
School of chemistry. Co- Director: *Alirio Palma, PhD.*

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
2 ESTADO DEL ARTE	2
2.1 La Dimedona como Bloque de Construcción en la Síntesis de Heterociclos	2
2.2 Derivados Acridindiónicos	4
2.3 Derivados Carboxamídicos	7
2.4 Enaminas	9
3 OBJETIVOS	12
3.1 Objetivo General	12
3.2 Objetivos Específicos	12
4 PARTE EXPERIMENTAL	13
4.1 Obtención de las 9-Aril/heteroaril-3,3,6,6-tetrametildecahidro-acridin-1,8-dionas (1a-i)	14
4.1.1 Estudio preliminar de la fluorescencia de algunas de las 1,8-acridindionas 1 sintetizadas.	17
4.2 Síntesis de las 3-Amino-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-onas 2a-e.	18
4.3 Síntesis de las 2-Amino-4,4-dimetil-N-fenil-6-oxo-ciclohex-1-en-carboxamidas 3a-c.	20
5 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	22
5.1 Obtención de las 9-Aril/heteroaril-3,3,6,6-tetrametildecahidro-acridin-1,8-dionas (1a-i).	22
5.1.1 Estudio preliminar de algunas de las 1,8-acridindionas 1 sintetizadas, como colorantes láser.	31
5.2 Síntesis de los Compuestos 5,5-Dimetilciclohex-2-en-1-ona 3-Amino Sustituídos 2a-e.	33
5.3 Síntesis de los Derivados 4,4-Dimetil-N-fenil-6-oxo-ciclohex-1-en-Carboxamidínicos 2-amino-sustituídos 3a-c.	37
6 CONCLUSIONES	40
7 RECOMENDACIONES	41
8 ANEXOS	42

9 REFERENCIAS _____ 50

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. La dimedona como bloque de construcción en la síntesis de heterociclos.....	3
Esquema 2. Metodologías de síntesis divergentes propuestas para la obtención de 1,8-dioxodecahidroacridinas.	5
Esquema 3. Metodologías de síntesis one-pot propuestas para la obtención de 1,8-dioxodecahidroacridinas.	6
Esquema 4. Síntesis one-pot de las hexahidroacridonas 25.	6
Esquema 5. Equilibrio tautomérico en enaminas primarias y secundarias, ejemplo enamina/imina en α -aminoácidos α , β -insaturados.	9
Esquema 6. Síntesis de tetrahidroimidazo[2,1- <i>b</i>]isoquinolinas, a partir de la enamina 39.....	9
Esquema 7. Re-ciclación de 42 por acción de las enaminas 43.	10
Esquema 8. Esquema general de la síntesis de los compuestos 1a-i.	14
Esquema 9. Esquema general para la síntesis de las enaminas 2a-e.....	18
Esquema 10. Esquema general de la síntesis de las 2-amino-4,4-dimetil-N-fenil-6-oxo-ciclohex-1-en-carboxamidas 3a-c.	20
Esquema 11. Equilibrio imina-enamina en las 1,8-acridindionas 1e-i.	23
Esquema 12. Posible mecanismo propuesto por SHI, D.-Q. ¹⁵ y Shujang Tu, ¹⁸ para la formación de las 1,8-acridindionas en una reacción multicomponente.	26
Esquema 13. Mecanismo propuesto para la formación de las 1,8-acridindionas N-H (1e-i).	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representación del equilibrio tautomérico de la dimedona 1.....	2
Figura 2. Compuestos que involucran la dimedona 1 en su arquitectura molecular.	3
Figura 3. Acridina (12) y sus derivados acridindiónicos (13).	4
Figura 4. Derivados acridindiónicos con propiedades biológicas.	5
Figura 5. Carboxamida N-sustituida con potencial actividad inhibitoria in vitro de la GSK-3.	7
Figura 6. 2-Pirazin-carboxamidas con actividad antibacteriana y antifúngica.	7
Figura 7. Ciclohexen(biciclohepten)-carboxamidas y sus análogos reducidos.	8
Figura 8. Carboxamidas como ligandos.	8
Figura 9. Isómeros Z/E enamínicos con propiedades antibacterianas.	10
Figura 10. Ejemplo de una enamina como ligando bidentado.	11
Figura 11. Montaje experimental para LIF.	17
Figura 12. 1,8-Acridindionas 1a-i sintetizadas.....	22
Figura 13. Espectro de IR de 9-(1,3-benzodioxol-5-il)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1f).	24
Figura 14. Espectro de IR de la 10-bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1a).	24
Figura 15. Espectro de masas de la 10-bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1a).	25
Figura 16. Espectro de ¹ H-RMN de 10-bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1a).	28
Figura 17. Espectro de ¹ H-RMN de la 9-(4-metoxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1g).	28
Figura 18. Expansión de la región 2.10-2.50 ppm del espectro de HMBC de 10-bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1a).	31
Figura 19. Espectros UV-VIS de algunas de las acridindionas sintetizadas (λ vs. absortividad molar).	32
Figura 20. Comparación de la intensidad fluorescente entre las 1,8-acridindionas no sustituidas y N-bencil sustituidas. a) Espectro LIF de 10-bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1a), b) Espectro LIF de 9-(2-Piridil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1i).	32
Figura 21. Estructuras de las enaminas 2a-e.....	33
Figura 22. Espectro de IR de la 3-(4-metoxifenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (2e).	35
Figura 23. Espectro de ¹ H-RMN de la 3-(metoxifenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (2e).	35

Figura 24. Espectro de ^1H -RMN de la *2-bencilamino-4,4-dimetil-6-oxo-ciclohex-1-en-N-fenilcarboxamida* (3b).....38

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características de las 9-aril/heteroaril-3,3,6,6-tetrametildecahidro acridin-1,8-dionas sintetizadas.	23
Tabla 2. Datos de ^1H -RMN de las 1,8-acridindionas sintetizadas (1a-i).	29
Tabla 3. Datos de ^{13}C -RMN de las 1,8-acridindionas sintetizadas (1a-i).	30
Tabla 4. Características espectroscópicas de absorción por UV-VIS y fluorescencia por LIF de las acridindionas puras analizadas.	33
Tabla 5. Bandas de absorción características de las 5,5-dimetilciclohex-2-en-1-onas 3-amino sustituidas (2a-e).	34
Tabla 6. Datos de ^1H -RMN de las enaminas sintetizadas 2a-e.	36
Tabla 7. Datos de ^{13}C -RMN de las enaminas sintetizadas 2a-e.	36
Tabla 8. Puntos de fusión y rendimientos de las 4,4-dimetil-N-fenil-6-oxo-ciclohex-1-en-carboxamídnicos 2-amino- sustituidos 3a-c.	37
Tabla 9. Datos de ^1H -RMN de las ciclohex-1-eno-carboxamidas 3a-c.	38
Tabla 10. Datos de ^{13}C -RMN de las ciclohex-1-eno-carboxamidas 3a-c.	39

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1-1A-1. Espectro de ^1H -RMN de 10-Bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1a).	43
Anexo 2-1G-1. Espectro de ^1H -RMN de 9-(4-metoxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1g).	43
Anexo 3-1H-1. Espectro de ^1H -RMN de 9-(4-Hidroxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1h).	44
Anexo 4-2E-1. Espectro de ^1H -RMN de 3-(4-metoxifenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (2e).	44
Anexo 5-3B-1. Espectro de ^1H -RMN de 2-Bencilamino-4,4-dimetil-6-oxo-ciclohex-1-en-N-fenilcarboxamida (3b).	45
Anexo 6-1A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de 10-Bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1a).	45
Anexo 7-1G-2. Espectro de ^{13}C -RMN de 9-(4-metoxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1g).	46
Anexo 8-1H-2. Espectro de ^{13}C -RMN de 9-(4-Hidroxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1h).	46
Anexo 9-2E-2. Espectro de ^{13}C -RMN de 3-(4-metoxifenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (2e).	47
Anexo 10-3B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de 2-Bencilamino-4,4-dimetil-6-oxo-ciclohex-1-en-N-fenilcarboxamida (3b).	47
Anexo 11-1A-3. Espectro de HMQC de 10-Bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1a).	48
Anexo 12-1A-4. Espectro de HMBC de 10-Bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1a).	48
Anexo 13-1G-4. Espectro de HMBC de 9-(4-metoxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1g).	49

ABREVIATURAS

^{13}C -RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono.
mL	Mililitros.
^1H -RMN	Resonancia magnética nuclear de protón.
AcOH	Ácido acético.
c	Cuartete.
CC	Cromatografía en columna.
CCF	Cromatografía en capa fina.
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.
d	Doblete.
EM	Espectrometría de masas.
EtOH	Etanol.
eV	Electrón voltio.
g/mol	Gramos por mol.
mg	Miligramos.
HMBC	Heteronuclear multiple-bond correlation.
HMQC	Heteronuclear multiple-quantum correlation.
Hz	Hertzios.
IR	Infrarrojo.
<i>J</i>	Constante de acoplamiento.
LIF	Fluorescencia inducida por láser.
m/z	Relación masa/carga.
m	Multiplete.
M^+	Ion molecular.
MCR	Reacción multi-componente.
P.M	Peso Molecular.
Pf	Punto de fusión.
Ph	Fenilo ($-\text{C}_6\text{H}_5$).

Bn	Bencilo (-CH ₂ C ₆ H ₅)
ppm	Partes por millón.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
s	Singulete.
t _R	Tiempo de retención en CG.
Δ	Calentamiento.
(GSK-3)	Glucógeno sintasa quinasa-3.

INTRODUCCIÓN

¿Que hace tan fascinante a la Síntesis Orgánica? ¿Por qué existen, a nivel mundial, tantos grupos interesados en la exploración de esta ciencia? ¿Será su diversidad y amplia aplicación?... Así es, y aunque suene simple, sencillamente, la síntesis orgánica se ha convertido en la herramienta sin fin de los químicos, para la generación de nuevas moléculas o para sintetizar algunas ya existentes que provienen de fuentes naturales. Aunque son muchas las razones que han impulsado el desarrollo de esta área del conocimiento, sin duda alguna, la principal motivación de los investigadores ha sido la de sintetizar sistemas moleculares que puedan tener una aplicación directa tanto en la medicina como en la ciencia de nuevos materiales.

El Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander (UIS) y el Grupo de Investigación en Macromoléculas de la Universidad Nacional de Colombia (UNAL), están comprometidos a cabalidad con esta visión; es por esto que en este trabajo se presentan en estudio dos diferentes sistemas nitrogenados: el sistema 1,8-acridindiónico y el sistema carboxamínico. Ambas clases de compuestos ostentan prometedoras actividades biológicas; además los derivados acridindiónicos se destacan por su posible aplicación en la tecnología, dada sus reconocidas propiedades fluorescentes.

Este trabajo de grado está enfocado hacia la obtención de estos dos sistemas nitrogenados, utilizando para tal propósito las bondades estructurales de la dimedona como “building block” en la arquitectura de los mismos, y a través del desarrollo de dos metodologías sintéticas sencillas.

De esta forma, en esta investigación se planteó la síntesis, caracterización estructural y evaluación de la propiedad de fluorescencia de una serie de 1,8-acridindionas, como trabajo preliminar de una de las principales ramas de investigación del Grupo de Investigación en Macromoléculas (síntesis de polímeros fenilvinilidenos), para su futuro estudio como componentes *funcionales*. De igual manera, aquí se presenta el estudio preliminar de la síntesis de nuevos derivados del tipo 4,4-dimetilciclohex-1-enil-N-fenilamida-carboxamida 2-sustituidos, prometedores agentes antitumorales.

2 ESTADO DEL ARTE

2.1 La Dimedona como Bloque de Construcción en la Síntesis de Heterociclos

La dimedona ó 5,5-dimetilciclohexan-1,3-diona **1**, ha sido ampliamente utilizada, especialmente en el diseño de nuevos derivados heterocíclicos, dado que, como consecuencia de su propiedad de estar en rápido equilibrio tautomérico con su forma enólica (Figura 1),¹ presenta alta reactividad, especialmente en reacciones con aldehídos aromáticos, sufriendo primordialmente condensaciones de tipo Knoevenagel.

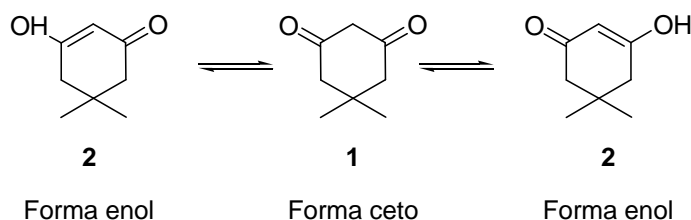
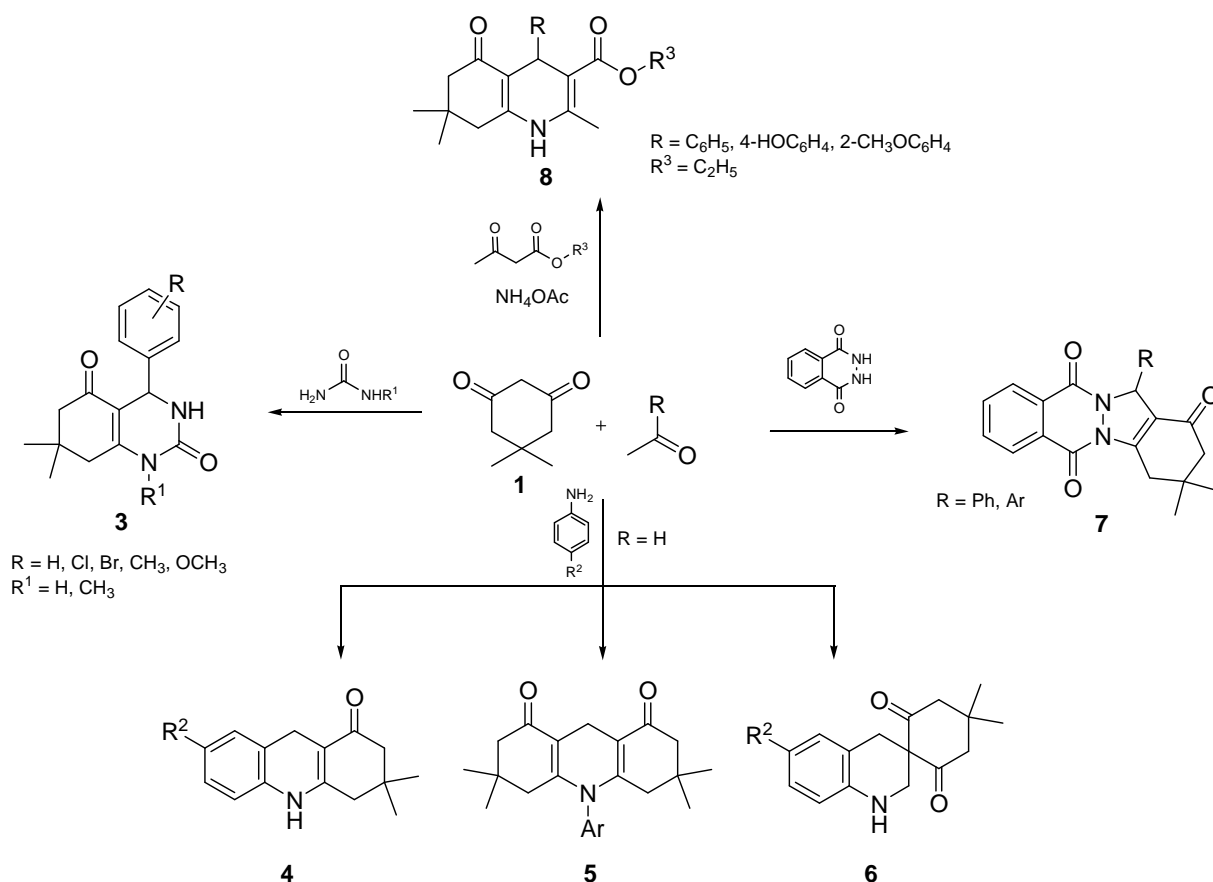


Figura 1. Representación del equilibrio tautomérico de la dimedona **1**.

Es precisamente esta particularidad de la dimedona la responsable de su empleo en la síntesis de algunos sistemas nitrogenados interesantes. Mediante un proceso one-pot entre la dimedona **1**, aldehídos y un tercer componente clave, se ha logrado acceder a diferentes heterociclos (Esquema 1). Así, el uso de derivados de la urea como tercer componente de partida propicia la generación de las hidroquinazolininas **3**, compuestos que han sido evaluados con éxito como antagonistas de calcio in vitro,² y como antibacterianos.³ Si en lugar de ureas se utilizan aminas aromáticas, entonces se puede obtener una variedad de compuestos como los tetrahydroacridinónicos **4**, las 1,8-acridindionas **5** y las espiro-tetrahydroquinolininas **6**.⁴ En general, todos estos compuestos son interesantes por sus propiedades antiparasitarias⁵ y antimicrobianas,⁶ entre otras. Utilizando la ftalhidrazina como fuente de nitrógeno y como centro bioactivo anticonvulsiónante,⁷ es posible acceder igualmente a los atractivos derivados de la 2*H*-indazolo[2,1-*b*]ftalacitriona **7**.⁸

Una vez más, al cambiar este último componente por una combinación de β-ceto-ésteres y acetato de amonio, en ausencia de disolvente o en una solución buffer a pH 7.0, se obtienen los derivados hidroquinolínicos **8**,^{9,10} los cuales por ser compuestos del tipo 1,4-dihidropiridínicos presentan una potencial actividad sobre el sistema cardiovascular.^{8,11}



Esquema 1. La dimedona como bloque de construcción en la síntesis de heterociclos.

La dimedona es igualmente utilizada en la construcción de sistemas más complejos. Un ejemplo de ello es la preparación de **9** (Figura 2), reportada por Maslivets y Racheva, mediante una reacción de espiro heterociclación de la pirrolo[2,1-c][1,4]benzoxazina-1,2,4-triona con la dimedona.¹² Maslivets también reporta el empleo de la enamina preparada a partir de anisidina y dimedona, en la preparación de espiro compuestos, como el caso de **10**.¹³ Otro ejemplo, es el uso del derivado 2-acetilado de la dimedona en la preparación de las dibenzodiazepinas **11** con 3,4-diaminobenzofenonas.¹⁴

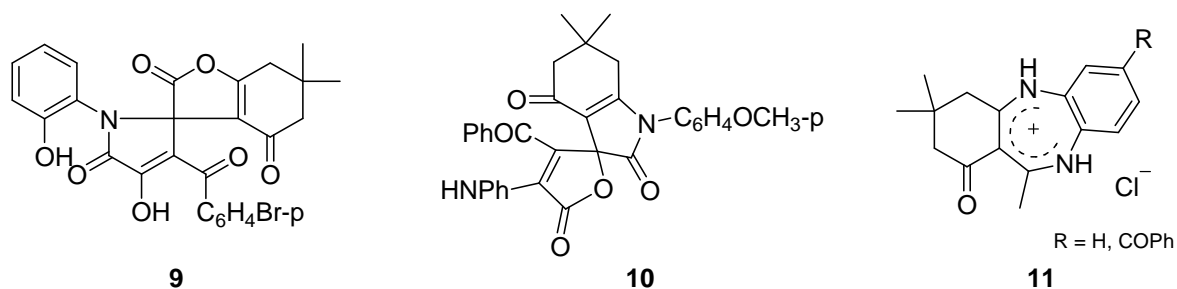


Figura 2. Compuestos que involucran la dimedona **1** en su arquitectura molecular.

Basados en lo señalado anteriormente, es evidente que la dimedona **1** posee bondades estructurales que hacen de este sencillo compuesto, un elemento atractivo en procesos de síntesis; es por esto que, en particular, en este trabajo se empleará la dimedona como bloque importante de construcción en la síntesis de derivados acridindiónicos y carboxamídicos.

2.2 Derivados Acridindiónicos

Un amplio espectro de compuestos naturales y sintéticos conocidos en la actualidad, contienen la acridina **12** como centro esquelético, y exhiben interesantes propiedades biológicas y físicoquímicas (Figura 3). Un tipo de particular oxo-derivados de este heterociclo, las 1,8-acridindionas **13**, hace parte de este selecto grupo de moléculas que se caracterizan porque presentan una vasta variedad de propiedades biológicas, que las habilitan para que actúen como agentes antimicrobianos,⁶ antimaláricos¹⁵ y anticancerígenos,¹⁶ entre otros.

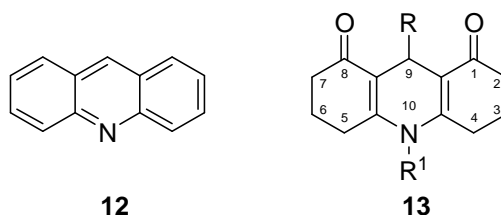


Figura 3. Acridina (**12**) y sus derivados acridindiónicos (**13**).

Como ejemplo de su amplio espectro de actividad, se ha encontrado que los derivados **14** exhiben su mayor efecto antimicrobiano dentro de una serie estándar de tests microbianos sobre la *E. coli* 675.⁶ Se encontró también que las 3-aril-10-hidróxi-3,4-dihidroacridin-1,9-(2*H*,10*H*)-dionas **15** presentan una alta actividad antimalárica.¹⁵ Además de estas bioactividades, una particularidad interesante de estas acridindionas que las convierten en moléculas atractivas, es su propiedad fluorescente; razón por la cual algunas moléculas acridindiónicas son conocidas como colorantes láser,¹⁷ siendo la 10-arildecahidro-1,8-acridindiona **16** un ejemplo de éstas (Figura 4). Esta propiedad ha sido estudiada en acridindionas N-sustituidas tanto por grupos alifáticos como aromáticos, encontrándose un mejor resultado para aquellas cuyo N-sustituyente contribuye a la conjugación del sistema electrónico pi.

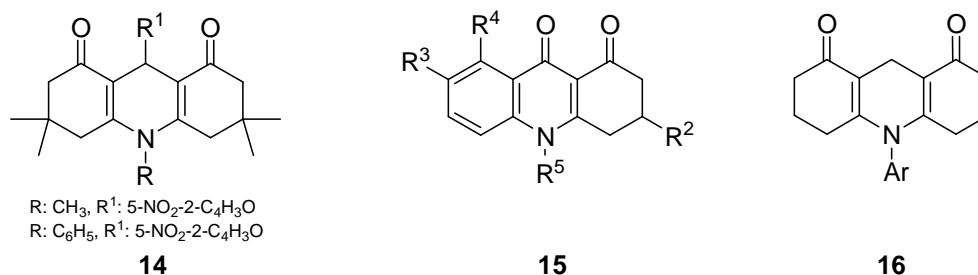
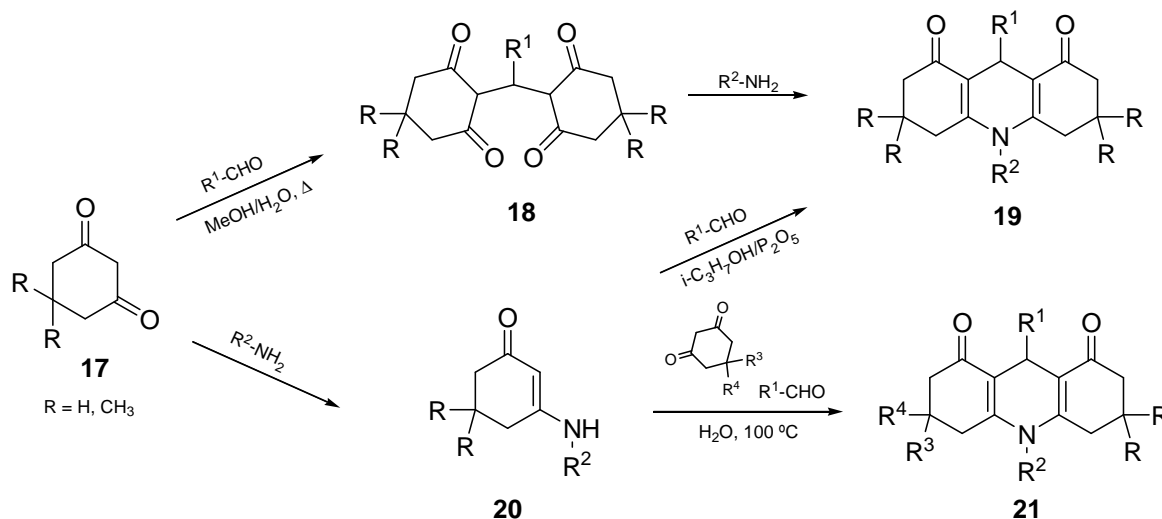


Figura 4. Derivados acridindiónicos con propiedades biológicas.

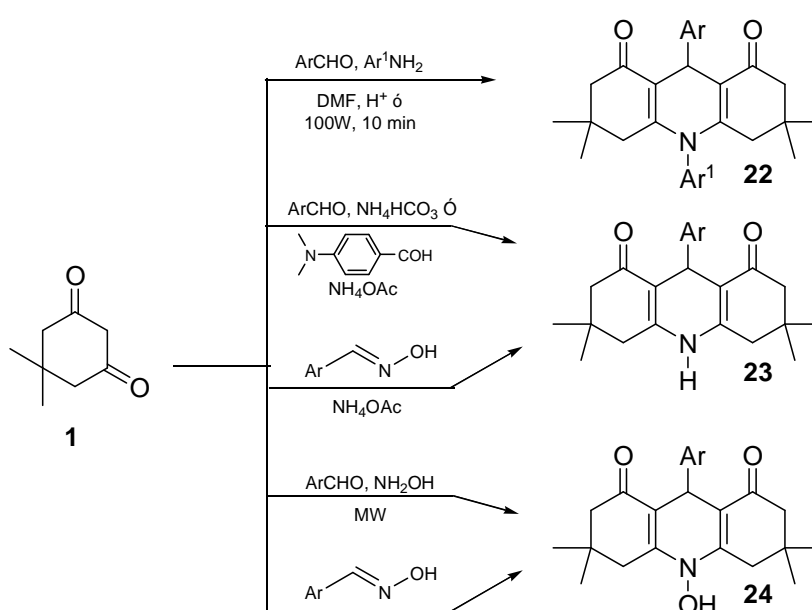
De igual forma, en la literatura especializada se pueden hallar diversas metodologías de síntesis para las 1,8-dioxodecahidroacridinas **19** y **21**. Aplicando una síntesis lineal, se han reportado dos tipos de rutas a seguir; la primera de ellas involucra la formación del producto **18**, mediante la condensación de las ciclohexan-1,3-dionas **17** y un aldehído, con la posterior ciclación por reacción con aminas primarias alifáticas y aromáticas.^{18,19} La segunda ruta de síntesis se inicia con la formación de la enamina **20**, la cual se ciclocondensa con aldehídos en presencia de P_2O_5 para la formar la acridindiona **19**^{19,20} (Esquema 2). Asimismo, mediante una reacción multicomponente, al hacer reaccionar la enamina **20** con aldehídos y diferentes ciclohexan-1,3-dionas se obtienen las 1,8-dioxodecahidroacridinas asimétricas **21**.²¹ Esta última metodología también se ha hecho extensiva para la síntesis de furo[3,4-*b*]quinolinas, pero empleando ácido tetrónico en lugar de las ciclohexan-1,3-dionas **17**.²²



Esquema 2. Metodologías de síntesis divergentes propuestas para la obtención de 1,8-dioxodecahidroacridinas.

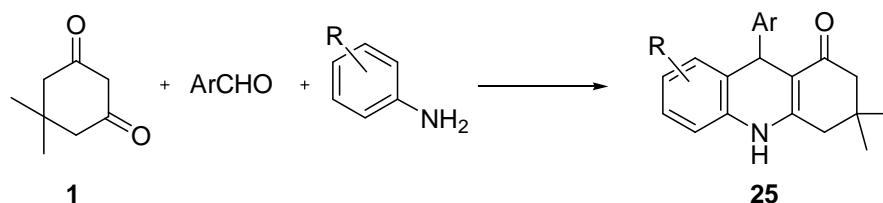
Entre las metodologías one-pot publicadas para la obtención de los compuestos **19**, el uso de **17** también se hace notable, siendo considerada la dimedona **1** como el “building block” empleado en la síntesis de 1,8-dioxodecahidroacridinas. Este tipo de síntesis se

lleva a cabo partiendo de la dimedona **1**, aldehídos aromáticos y algunas anilinas,²³ usando catalizadores ácidos,^{24,25} mediante calentamiento convencional o induciendo la reacción por medio de microondas; de esta manera se obtienen los derivados **22**.²⁶ Al reemplazar las anilinas por bicarbonato de amonio, acetato de amonio o hidroxilamina como sustratos que aportan el átomo de nitrógeno al heterociclo resultante, también se logra obtener algunas decahidroacridindionas **23**^{27,28} junto con las N-hidroxiacridindionas **24**.^{29,30} Este último heterociclo también se ha sintetizado a partir de dimedona y arilaldoximas.³¹ Sin embargo, si en esta reacción se adiciona acetato de amonio, únicamente se obtienen las acridindionas **23** no sustituidas en el átomo de nitrógeno (Esquema 3).^{31,32}



Esquema 3. Metodologías de síntesis one-pot propuestas para la obtención de 1,8-dioxodecahidroacridinas.

Finalmente, es interesante anotar que el atractivo sistema acridinónico fue sintetizado por Chebainov²⁴ y Jin,²⁵ realizando un pequeño cambio en las condiciones de reacción y en la naturaleza de los reactivos empleados (Esquema 4).³³

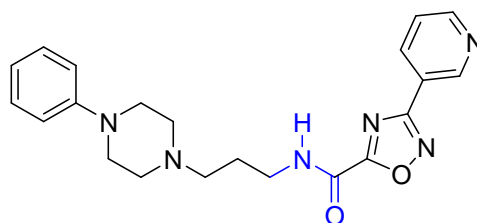


Esquema 4. Síntesis one-pot de las hexahidroacridonas **25**.

Las reacciones multicomponentes (MCRs) son una importante subclase de procesos tandem, las cuales constan de un proceso “one pot”, en los cuales reaccionan al menos tres componentes que son fácilmente asequibles para formar un solo producto que contiene una porción de cada uno de los componentes participantes. En este proceso, se forman diversos enlaces en una sola secuencia, permitiendo la producción de un amplio rango de compuestos orgánicos de una forma ecológica y económicamente aceptable.

2.3 Derivados Carboxamídicos

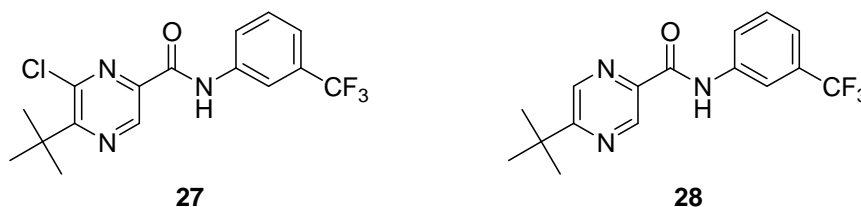
Estructuralmente, las carboxamidas poseen la fórmula general R-CO-NH₂. Dado que la diversidad de los derivados carboxamídicos depende de forma directa de la naturaleza del sustituyente R, es evidente que exista una amplia variedad de compuestos con diferentes manifestaciones de actividad biológica.^{34,35} Este es el caso de la carboxamida **26** (Figura 5), que resultó ser un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), enzima involucrada en la regulación de la mitosis celular y en los procesos de renovación, diferenciación, crecimiento y apoptosis de las células.³⁶



26

Figura 5. Carboxamida N-sustituida con potencial actividad inhibitoria *in vitro* de la GSK-3.

Otro tipo de derivados carboxamídicos, las 2-pirazin-carboxamidas **27** y **28** poseen actividad antibacterial en contra de algunas cepas de *Candidas* y *Mycobacterium tuberculosis*.^{37,38} Estas últimas también se destacan por su actividad antifúngica, frente a la cepa de hongos dermatofitos *Trichophyton mentagrophytes* (Figura 6).



27

28

Figura 6. 2-Pirazin-carboxamidas con actividad antibacteriana y antifúngica.

Un caso particular de carboxamidas lo constituye las ciclohexen-carboxamidas; esta clase de compuestos han encontrado aplicaciones útiles como agentes

antiinflamatorios, analgésicos, antibacterianos y antifúngicos.³⁹ En cuanto a la reactividad de esta clase de carboxamidas, algunas, como las que aparecen en la figura 7, han sido usadas como sustratos importantes en la construcción de pirroloquinazolinonas parcialmente saturadas, mediante un proceso de condensación, por tratamiento con ácido propiónico.⁴⁰

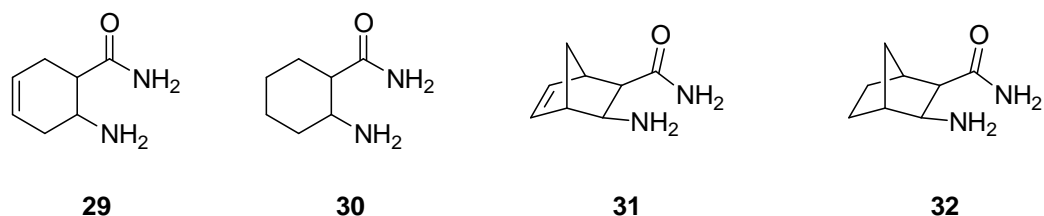


Figura 7. Ciclohexen(biciclohepten)-carboxamidas y sus análogos reducidos.

Además de ostentar diversas propiedades biológicas, como las ya mencionadas, las carboxamidas antes descritas presentan un grupo amino en la posición β , lo cual es una particularidad estructural que las hace atractivas en el campo de la química inorgánica, área donde son estudiadas como ligandos. Lee y colaboradores reportaron el año pasado la síntesis de complejos de Cu(II), empleando como ligandos tetradentados las bis-carboxamidas **33** (Figura 8).⁴¹ Esta clase de estudio se intensifica cada vez más; por ejemplo, el derivado **34** se estudia como ligando diamídico pequeño del paladio para la generación de nuevos catalizadores selectivos, y de enantio control en reacciones de alquilación alílica.⁴²

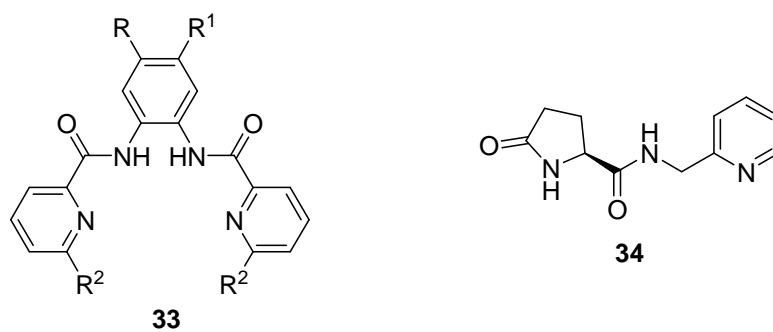
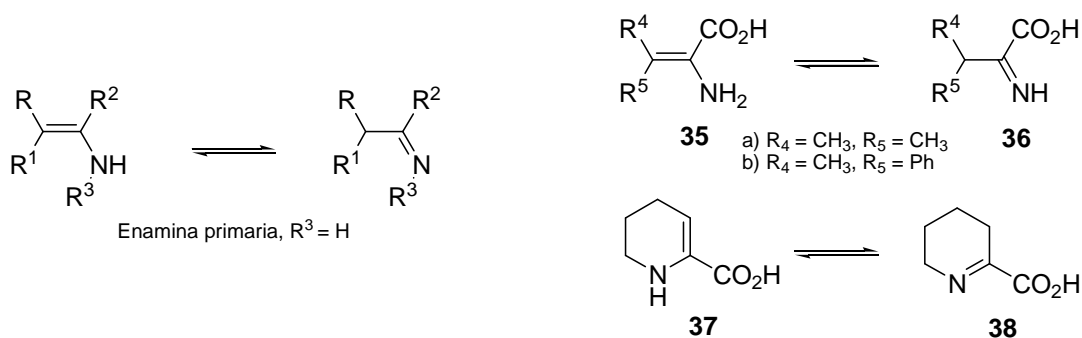


Figura 8. Carboxamidas como ligandos.

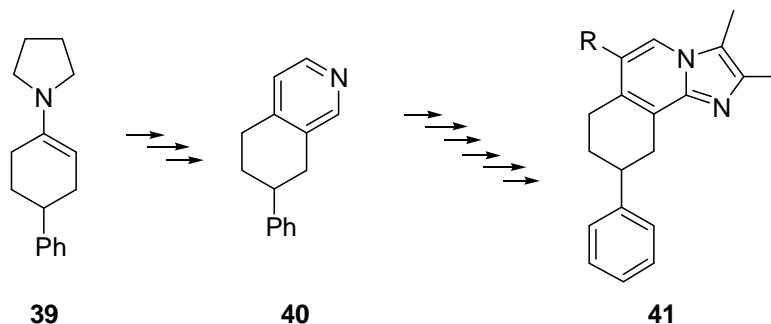
2.4 Enaminas

Durante el proceso de diseño y construcción de moléculas orgánicas sencillas o complejas, las enaminas juegan un papel importante, gracias a su capacidad de actuar como nucleófilos. Este tipo de compuestos son obtenidos fácilmente por medio de una condensación entre un aldehído o cetona enolizables y una amina secundaria.⁴³ Las enaminas presentan, igualmente, un equilibrio tautomérico similar al ceto-enólico (Esquema 5). En el esquema 5 también se presenta como ejemplo, el equilibrio tautomérico enamina/imina de los α -aminoácidos α,β -insaturados **35** y **37**.⁴⁴



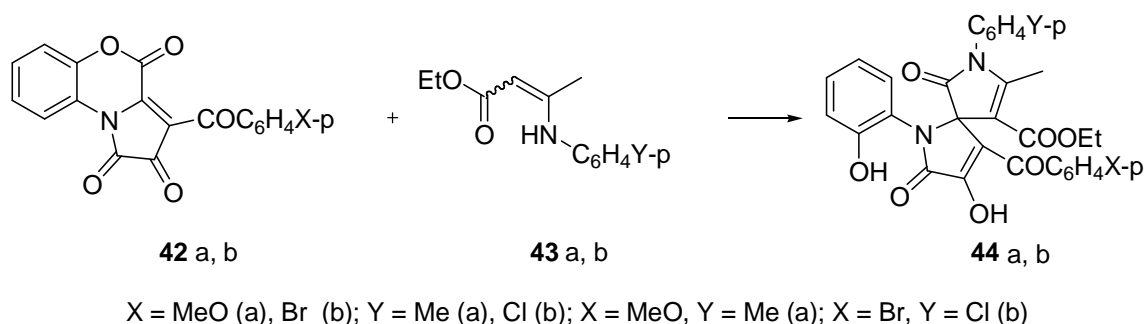
Esquema 5. Equilibrio tautomérico en enaminas primarias y secundarias, ejemplo enamina/imina en α -aminoácidos α, β -insaturados.

Su característica estructural también hace de estas enaminas compuestos versátiles para la construcción de sistemas más complejos. Un ejemplo que deja en evidencia esta situación, es la síntesis de las tetrahidroimidazo[2,1-*b*]isoquinolinas **41** (Esquema 6). En este caso, la enamina **39** mediante una reacción hetero Diels-Alder con 1,2,4-triazina produce finalmente el cicloaducto **40**, a partir del cual en una secuencia adicional de reacciones se logra acceder a **41**, compuestos conocidos como inhibidores de la secreción ácida gástrica.⁴⁵



Esquema 6. Síntesis de tetrahidroimidazo[2,1-*b*]isoquinolinas, a partir de la enamina **39**.

Otra muestra de la versatilidad de las enaminas en la síntesis orgánica, es puesta al descubierto por Maslivets y colaboradores al demostrar que las enaminas acíclicas **43**, no antes descritas, pueden ser efectivos reactivos en reacciones de reciclación con las pirrolo[2,1-c][1,4]benzoxazin-1,2,4-trionas **42** (Esquema 7).⁴⁶



Esquema 7. Re-ciclación de **42** por acción de las enaminas **43**.

Las enaminas no han sido solo estudiadas como intermediarios para la síntesis de compuestos bioactivos, gracias al parecido estructural con sus tautómeros imínicos, los cuales han presentado actividades antimicrobial,⁴⁷ antimicótica y antiviral,⁴⁸ por eso el estudio de las propiedades biológicas se ha incrementado de forma considerable. Un ejemplo de ello, es el estudio reciente realizado por Xiao y colaboradores con un conjunto grande de enaminas, en donde se evaluó la actividad antibacteriana. Dentro del conjunto de enaminas analizadas, destacan los resultados para los isómeros *E* y *Z* (Figura 9), encontrándose que el mayor grado de actividad lo presentaba uno solo de estos isómeros, el (*E*)-etil-3-(3,5-diclorofenilamino)-2-(4-clorofenil)acrilato **46**, el cual no solo fue activo contra *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas fluorescens*, sino que su actividad fue inclusive superior a la de los controles positivos realizados con penicilina y kanamicina, respectivamente.⁴⁹

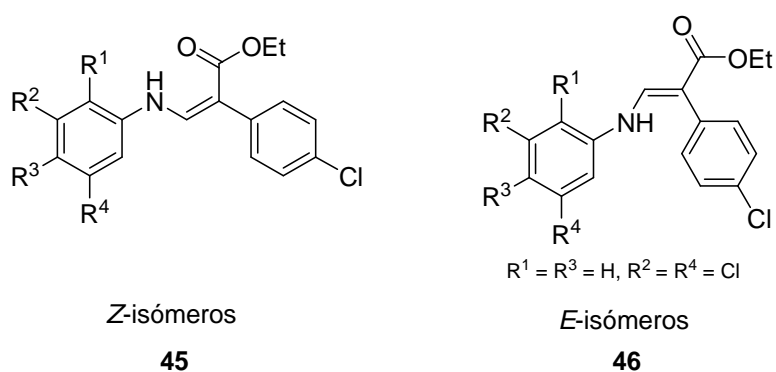
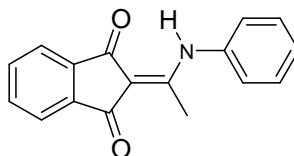


Figura 9. Isómeros *Z/E* enamínicos con propiedades antibacterianas.

Igualmente, el estudio de las enaminas en la química inorgánica como ligandos es reconocido y sustentado en base a la similitud estructural con sus análogos, las bases

de Schiff, las cuales son ampliamente conocidas por sus buenas propiedades como complejantes.^{50,51} Como ejemplo de lo anterior, se puede citar el caso de la enamina **47**, obtenida a partir de anilina y 2-acetil-1,3-indandiona, la cual es considerada un ligando bidentado bueno (Figura 10).⁵²



47

Figura 10. Ejemplo de una enamina como ligando bidentado.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Sintetizar y caracterizar una serie de 9-aril/heteroaril-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-dionas y 4,4-dimetil-N-fenil-6-oxo-ciclohex-1-en-carboxamidas 2-amino- sustituidas mediante dos rutas sintéticas simples y económicamente viables, a partir de la dimedona.

3.2 Objetivos Específicos

Obtener las 9-aril/heteroaril-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-dionas (**1a-i**), mediante una reacción multicomponente entre la dimedona, bencilamina y aldehídos (hetero)aromáticos.

Sintetizar la serie de 5,5-dimetilciclohex-2-enonas 3-aminosustituidas (**2a-e**), mediante una condensación entre la dimedona y aminas aromáticas.

Trasformar las enaminas (**2a,b**) y (**2d**) a los correspondientes derivados ciclohex-1-eno-carboxamídicos (**3a-c**), mediante la reacción con fenilisocianato.

Elucidar la estructura de los compuestos sintetizados con ayuda de técnicas instrumentales como: IR, CG-MS, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, HMQC y HMBC.

Propiciar el estudio de la fluorescencia de la serie de 1,8-acridindionas (**1a-i**), mediante la técnica Fluorescencia Inducida por Láser (LIF), en el Laboratorio de Espectroscopia Atómica y Molecular de la UIS.

Preparar la serie de derivados ciclohex-1-eno-carboxamídicos **3a-c**, para futura evaluación de su actividad biológica como agentes antitumorales.

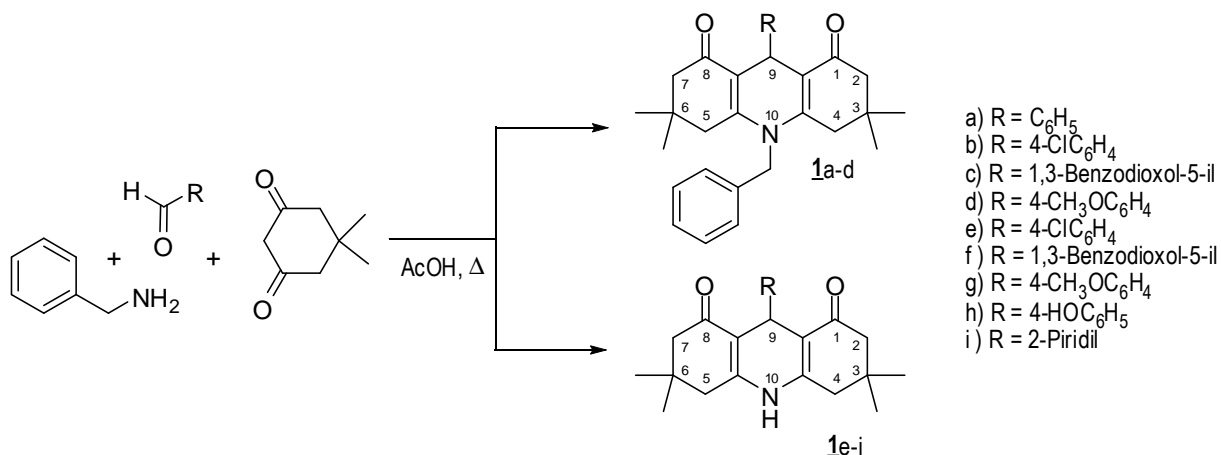
4 PARTE EXPERIMENTAL

Todos los reactivos comerciales de partida (Aldrich, Merck) fueron usados directamente, sin purificación previa. Los disolventes usados en las reacciones fueron destilados y secados previamente a su uso. Para la purificación por cromatografía en columna se utilizó los solventes destilados previamente.

La pureza de las sustancias obtenidas y el avance de las reacciones, se monitorearon por cromatografía de capa fina sobre placas de sílice 60 HF₂₅₄₊₃₆₆. La separación y purificación de los productos se llevó a cabo por cromatografía en columna sobre sílica o por recristalización.

Los puntos de fusión (no corregidos) se midieron en un fusiómetro Mel-Temp II. Los espectros de infrarrojo (IR) fueron tomados en un equipo Perkin Elmer FT-IR Panagon 5000 serie 1000. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ¹H, ¹³C y 2D) se registraron en un espectrómetro Bruker (400 MHz), utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros de masas se obtuvieron en un Cromatógrafo de Gases HP 5890A Serie II acoplado al detector selectivo de masas Shimadzu QP5050A con ionización por impacto de electrones (70 eV). Las medidas UV-VIS se obtuvieron en el espectrofotómetro Shimadzu UV-2101PC Recordin Photometer. Finalmente, las medias de fluorescencia se tomaron en una configuración experimental básica para hacer Fluorescencia Inducida por Láser (LIF), empleando como fuente de láser de nitrógeno el equipo PL2300, y como espectrómetro el locean Optics HR 4000.

4.1 Obtención de las 9-Aril/heteroaril-3,3,6,6-tetrametildecahidro-acridin-1,8-dionas (**1a-i**)



Esquema 8. Esquema general de la síntesis de los compuestos **1a-i**.

Metodología general

Una solución de dimedona (3.56 mmol), bencilamina (1.78 mmol) y el aldehído aromático seleccionado (1.78 mmol) en 4 mL de ácido acético (AcOH), se calentó a reflujo entre 10 min a 6 h (Esquema 8). El avance de la reacción fue controlado mediante cromatografía en capa fina. Al finalizar la reacción, el AcOH fue removido por destilación a presión reducida; luego, se neutralizó el crudo de la reacción con carbonato de potasio en frío y se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). Las fracciones orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La purificación se llevó a cabo por recristalización, usando mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo o acetato de etilo/metanol, para obtener los productos deseados (**1a-i**).

10-Bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (**1a**).

C₃₀H₃₃NO₂, sólido amarillo (354 mg, 0.81 mmoles, 97 %), **pf.** 168-170 °C; **IR** (KBr): ν_(C=O) 1632; ν_(C=C) 1565; ν_(CH₃) 2957; ν_(CH₂) 2868 cm⁻¹. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.28-7.41 (5H, m, H-Bn), 7.15-7.20 (5H, m, H-Ph), 5.34 (1H, s, 9-H), 4.90 (2H, s, CH₂-Ph), 2.49 (2H, d, *J* = 16.58 Hz, 5-H_A, 4-H_A), 2.30 (2H, d, *J* = 16.58 Hz, 5-H_B, 4-H_B), 2.19 (4H, m, 2-H, 7-H), 0.99 (6H, s, CH₃), 0.88 (6H, s, CH₃). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃, δ): 195.6, 150.5, 145.8, 137.1, 129.2, 128.7, 127.9, 125.9, 125.4, 115.4, 50.0, 48.8, 40.2, 32.7, 32.1, 28.4, 28.2 ppm. **CG-EM**: *t_R*: 83.30 min; *m/z* (%): 439 (M⁺, %), 363 (27), 362 (60), 348 (53), 91 (100), 51 (6) (El análisis a través de esta última técnica se realizó únicamente para la acrididiona **1a** debido al escaso acceso al equipo de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas).

10-Bencil-9-(4-clorofenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1b).

$C_{30}H_{32}ClNO_2$, sólido amarillo (397 mg, 0.83 mmoles, 37 %), **pf.** 193-195 °C; **IR** (KBr): $\nu_{(C=O)}$ 1661; $\nu_{(C=C)}$ 1573; $\nu_{(CH_3)}$ 2954; $\nu_{(CH_2)}$ 2875 cm^{-1} . **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.36-7.43 (5H, m, H-Bn), 7.13-7.24 (4H, m, H-Ph), 5.28 (1H, s, 9-H), 4.90 (2H, s, CH_2 -Ph), 2.49 (2H, d, $J = 16.72$ Hz, 5- H_A , 4- H_A), 2.31 (2H, d, $J = 16.72$ Hz, 5- H_B , 4- H_B), 2.17 (4H, m, 2-H, 7-H), 0.99 (6H, s, CH_3), 0.89 (6H, s, CH_3). **^{13}C -RMN** (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 195.6, 150.5, 144.5, 136.9, 131.5, 129.4, 129.3, 128.0, 125.3, 115.0, 49.9, 48.7, 40.2, 32.7, 32.0, 28.5, 28.2 ppm.

10-Bencil-9-(1,3-Benzodioxol-5-il)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1c).

$C_{31}H_{33}NO_4$, sólido amarillo (336 mg, 0.69 mmoles, 31 %), **pf.** 170-172 °C; **IR** (KBr): $\nu_{(C=O)}$ 1631; $\nu_{(C=C)}$ 1571; $\nu_{(CH_3)}$ 2957; $\nu_{(CH_2)}$ 2871 cm^{-1} . **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.35-7.43 (3H, m, H-Bn), 7.16 (2H, d, $J = 7.14$ Hz, 2-H-Bn), 6.83 (1H, d, $J = 1.63$ Hz, 7'-H), 6.76 (1H, dd, $J = 8.02, 1.67$ Hz, 6'-H), 6.63 (1H, d, $J = 8.05$ Hz, 4'-H), 5.86 (2H, s, 2'-H), 5.24 (1H, s, 9-H), 4.89 (2H, s, CH_2 -Ph), 2.49 (2H, d, $J = 16.58$ Hz, 5- H_A , 4- H_A), 2.30 (2H, d, $J = 16.58$ Hz, 5- H_B , 4- H_B), 2.20 (4H, m, 2-H, 7-H), 0.99 (6H, s, CH_3), 0.88 (6H, s, CH_3). **^{13}C -RMN** (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 195.7, 150.3, 147.2, 145.6, 140.3, 137.1, 129.2, 128.0, 125.3, 115.5, 100.6, 50.1, 48.8, 40.2, 32.8, 32.0, 28.4, 28.3 ppm.

10-Bencil-9-(4-metoxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1d).

$C_{31}H_{35}NO_3$, sólido amarillo (107 mg, 0.22 mmoles, 16 %), **pf.** 182-184 °C; **IR** (KBr): $\nu_{(C=O)}$ 1634; $\nu_{(C=C)}$ 1570; $\nu_{(CH_3)}$ 2934; $\nu_{(CH_2)}$ 2870 cm^{-1} . **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.32-7.42 (5H, m, H-Bn), 7.16 (2H, d, $J = 6.93$ Hz, 2'-H), 6.72 (2H, d, $J = 6.93$ Hz, 3'-H), 5.27 (1H, s, 9-H), 4.89 (2H, s, CH_2 -Ph), 3.47 (3H, s, OCH₃), 2.49 (2H, d, $J = 16.51$ Hz, 5- H_A , 4- H_A), 2.30 (2H, d, $J = 16.51$ Hz, 5- H_B , 4- H_B), 2.19 (4H, m, 2-H, 7-H), 0.99 (6H, s, CH_3), 0.89 (6H, s, CH_3). **^{13}C -RMN** (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 195.7, 150.2, 129.3, 128.9, 128.0, 125.4, 115.6, 113.5, 55.2, 48.8, 40.3, 32.7, 31.4, 28.5, 28.2 ppm.

9-(4-Clorofenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1e).

$C_{23}H_{26}ClNO_2$, Sólido blanco (413 mg 1.07 mmoles, 60%), **pf.** 216-218 °C; **IR** (KBr): $\nu_{(C=O)}$ 1661; $\nu_{(C=C)}$ 1573; $\nu_{(CH_3)}$ 2954; $\nu_{(CH_2)}$ 2875 cm^{-1} . **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.13-7.24 (4H, m, H-Ph), 4.71 (1H, s, 9-H), 2.46 (4H, s, 5- H_AH_B /4- H_AH_B), 2.21 (2H, m, 2-H, 7-H), 1.10 (6H, s, CH_3), 0.99 (6H, s, CH_3). **^{13}C -RMN** (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 196.3, 162.4, 142.7, 132.0, 129.8, 128.2, 115.3, 50.7, 50.0, 40.9, 32.2, 31.5, 29.3, 27.3 ppm.

9-(1,3-Benzodioxol-5-il)-3,3,6,6-tetrametildecacahidroacridin-1,8-diona (1f).

$C_{24}H_{27}NO_4$, sólido blanco (137 mg, 0.35 mmoles, 62 %), **pf.** 219 °C; **IR** (KBr): $\nu_{(C=O)}$ 1665; $\nu_{(C=C)}$ 1483; $\nu_{(CH_3)}$ 2958; $\nu_{(CH_2)}$ 2873 cm^{-1} . **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 6.80 (1H, d, $J = 1.60$ Hz, 4'-H), 6.73 (1H, dd, $J = 8.01, 1.60$ Hz, 6'-H), 6.65 (1H, d, $J = 8.01$ Hz, 7'-H), 5.86 (2H, s, 2'-H), 4.67 (1H, s, 9-H), 2.45 (4H, s, 5- $H_AH_B/4-H_AH_B$), 2.21 (4H, m, 2-H, 7-H), 1.10 (6H, s, CH_3), 1.01 (6H, s, CH_3). **^{13}C -RMN** (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 196.4, 162.1, 147.3, 145.9, 138.3, 121.5, 115.7, 109.1, 107.8, 100.7, 50.8, 40.8, 32.2, 31.4, 29.2, 27.4 ppm.

9-(4-Metoxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecacahidroacridin-1,8-diona (1g).

$C_{24}H_{29}NO_3$, sólido amarillo (458 mg, 1.21 mmoles, 68 %), **pf.** 225-227 °C; **IR** (KBr): $\nu_{(C=O)}$ 1665; $\nu_{(C=C)}$ 1587; $\nu_{(CH_3)}$ 2959; $\nu_{(CH_2)}$ 2874 cm^{-1} . **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.19 (2H, d, $J = 8.69$ Hz, 2'-H), 6.74 (2H, d, $J = 8.29$ Hz, 3'-H), 4.69 (1H, s, 9-H), 3.72 (3H, s, OCH_3), 2.45 (4H, s, 5- $H_AH_B/4-H_AH_B$), 2.19 (4H, m, 2-H, 7-H), 1.09 (6H, s, CH_3), 0.98 (6H, s, CH_3). **^{13}C -RMN** (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 196.4, 162.0, 157.9, 136.4, 129.2, 115.7, 113.4, 55.0, 50.7, 40.8, 32.1, 30.9, 29.2, 27.3 ppm.

9-(4-Hidroxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecacahidroacridin-1,8-diona (1h).

$C_{23}H_{27}NO_3$, Sólido amarillo (305 mg, 0.83 mmoles, 47 %), **pf:** 270-272 °C, **IR** (KBr): $\nu_{(C=O)}$ 1662; $\nu_{(C=C)}$ 1595; $\nu_{(CH_3)}$ 2961; $\nu_{(CH_2)}$ 2872; $\nu_{(OH)}$ 3411 cm^{-1} . **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.07 (2H, d, $J = 8.41$ Hz, 2'-H), 6.56 (2H, d, $J = 8.38$ Hz, 3'-H), 4.67 (1H, s, 9-H), 2.46 (4H, s, 5- $H_AH_B/4-H_AH_B$), 2.21 (4H, m, 2-H, 7-H), 1.09 (6H, s, CH_3), 1.00 (6H, s, CH_3). **^{13}C -RMN** (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 197.1, 162.4, 154.6, 135.7, 129.4, 115.9, 115.2, 50.8, 40.9, 32.3, 31.0, 29.2, 27.4 ppm.

9-(2-Piridil)-3,3,6,6-tetrametildecacahidroacridin-1,8-diona (1i).

$C_{22}H_{26}N_2O_2$, sólido marrón cristalino (268 mg, 0.76 mmoles, 43 %), **pf.** 184-186 °C; **IR** (KBr): $\nu_{(C=O)}$ 1659; $\nu_{(CH_3)}$ 2963; $\nu_{(CH_2)}$ 2875; $\nu_{(C=C)}$ 1587 cm^{-1} . **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.38 (1H, d, $J = 4.06$ Hz, 2'-H), 7.53-7.62 (2H, m, 3'-H), 6.99 (1H, t, $J = 4.30$ Hz, 4'-H), 4.87 (1H, s, 9-H), 2.49 (4H, c, $J = 17.09$ Hz, 5- $H_AH_B/4-H_AH_B$), 2.20 (4H, c, $J = 16.12$ Hz, 2-H, 7-H), 1.11 (6H, s, CH_3), 1.01 (6H, s, CH_3). **^{13}C -RMN** (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 196.9, 174.9, 163.3, 148.9, 135.6, 124.9, 114.4, 50.8, 40.9, 34.2, 32.3, 29.3, 27.1 ppm.

4.1.1 Estudio preliminar de la fluorescencia de algunas de las 1,8-acridindionas 1 sintetizadas.

En esta etapa experimental se analizaron por espectroscopía de UV-VIS y Fluorescencia las 1,8-acridindionas N-Bn sustituidas 1a, 1c, y las 1,8-acridindionas no sustituidas 1f, 1h y 1i, junto con las mezclas de N-Bn/N-H 1b,e, 1c,f y 1d,g.

En la figura 11 se muestra la configuración experimental básica empleada para llevar a cabo los ensayos de fluorescencia inducida por láser, donde una muestra de acridindiona en una celda de cuarzo (C) de 1 cm³ de paso se excitó con láser pulsado de nitrógeno (337.1 nm). El haz se enfocó sobre la muestra con un lente cilíndrico de 20 cm de distancia focal, para iluminar un mayor volumen de muestra y excitar un mayor número de moléculas en la solución. La radiación se recolectó inicialmente a 90° como se indica en la figura 11, utilizando un lente esférico de 5 cm de distancia focal enfocada sobre una fibra óptica Oriel, con la que se lleva al espectrómetro tipo Icean Optics HR 4000 y su detector tipo CCD para su respectiva medición. Se hace necesario mencionar aquí, que este estudio, tanto la toma de los espectros de fluorescencia como de UV-VIS, fue realizado por los estudiantes del Laboratorio de Espectroscopia Atómica y Molecular de la UIS.

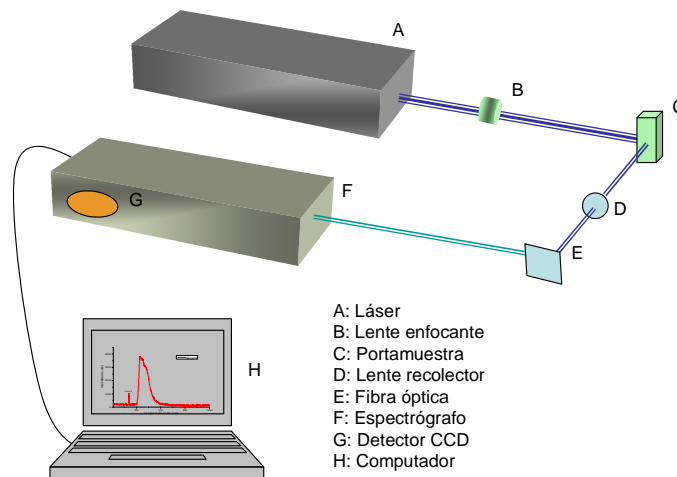
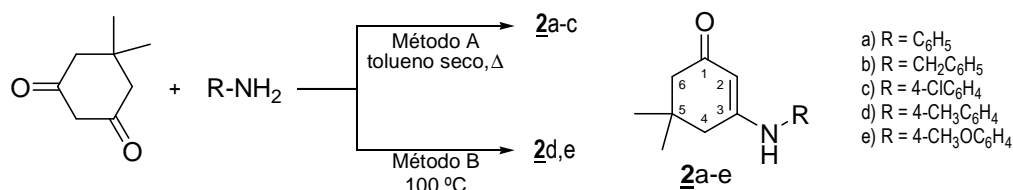


Figura 11. Montaje experimental para LIF.

4.2 Síntesis de las 3-Amino-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-onas 2a-e.



Esquema 9. Esquema general para la síntesis de las enaminas 2a-e.

Método A

Una solución de dimedona (1.0 mmol) y de la amina seleccionada (1.0 mmol) en tolueno anhidro (80 mL), se calentó a reflujo entre 3 y 6 horas (Esquema 9). El curso de la reacción se verificó al coleccionar un volumen de agua constante (cerca a la cantidad estequiométrica esperada) en una trampa de Dean-Stark. Finalizada la reacción, se eliminó el solvente por destilación a presión reducida y luego se prosiguió a la purificación de las enaminas 2a-c mediante recristalización, usando mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo, o acetato de etilo/metanol.

Método B

Una mezcla de dimedona (1.0 mmol) y amina (1.0 mmol) libre de disolvente, fue agitada a 100 °C entre 5 y 20 minutos en un baño de aceite (Esquema 9). El avance de la reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina. Los compuestos 2d,e se purificaron por recristalización empleando metanol, a partir de la mezcla cruda de reacción.

3-(Fenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (2a).

Compuesto preparado por el método B. C₁₄H₁₇NO, sólido amarillo (720 mg, 3.34 mmoles, 94 %), **pf.**180-182 °C; **IR** (KBr): $\nu_{(\text{NH})}$ 3236; $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ 1598; $\nu_{(\text{CH}_3, \text{CH}_2, \text{CH}_1)}$ 3184-2956; $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ 1571 cm⁻¹. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.31-7.27 (2H, m, 3'-H), 7.13-7.11 (3H, m, 2'-H, 4'-H), 7.01 (1H, s, NH), 5.55 (1H, s, 2-H), 2.34 (2H, s, 4-H), 2.18 (2H, s, 6-H), 1.07 (6H, s, CH₃) ppm. **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃, δ): 197.9, 161.0, 138.3, 129.2, 125.3, 123.8, 98.1, 50.3, 43.3, 32.7, 28.2 ppm.

3-(Bencilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (2b).

Compuesto preparado por el método A. $C_{15}H_{19}NO$, sólido amarillo (1.476 g, 6.47 mmoles, 91 %), **pf.** 128-130 °C; **IR** (KBr): $\nu_{(NH)}$ 3224; $\nu_{(C=O)}$ 1547; $\nu_{(CH_3, CH_2, CH_1)}$ 3030-2954; $\nu_{(C=C)}$ 1512; $\nu_{(OCH_3)}$ 1242, 834 cm^{-1} . **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.38-7.24 (5H, m, H-Ph), 5.20 (1H, s, 2-H), 4.71 (1H, br. s, NH), 4.25 (2H, Ph- CH_2), 2.22 (2H, s, 4-H), 2.19 (2H, s, 6-H), 1.08 (6H, s, CH_3) ppm. **^{13}C -RMN** (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 196.9, 162.9, 136.8, 128.8, 127.8, 127.5, 96.1, 50.3, 47.1, 43.4, 32.8, 28.2 ppm.

3-(4-Clorofenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (2c).

Compuesto preparado por el método A. $C_{14}H_{16}ClNO$, sólido amarillo (581 mg, 3.56 mmoles, 65 %), **pf.** 202-206 °C; **IR** (KBr): $\nu_{(NH)}$ 3248; $\nu_{(C=O)}$ 1547; $\nu_{(CH_3, CH_2, CH_1)}$ 3090-2952; $\nu_{(C=C)}$ 1511; cm^{-1} . **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.30 (2H, d, $J = 8.71$ Hz, 3'-H), 7.10 (2H, d, $J = 8.71$ Hz, 2'-H), 6.28 (1H, br. s, NH), 5.54 (1H, s, 2-H), 2.34 (2H, s, 4-H), 2.23 (2H, s, 6-H), 1.11 (6H, s, CH_3). **^{13}C -RMN** (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 197.8, 159.9, 136.7, 130.9, 129.5, 125.1, 99.1, 50.2, 43.5, 32.9, 28.3 ppm.

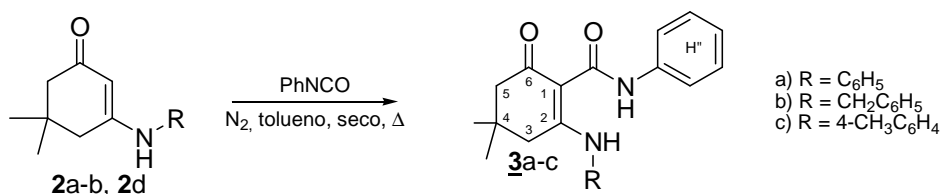
3-(4-Metilfenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (2d).

Compuesto preparado por el método B. $C_8H_{13}NO$, sólido naranja (914 mg, 3.99 mmoles, 70 %); **pf.** 198-200 °C; **IR** (KBr): $\nu_{(NH)}$ 3244; $\nu_{(C=O)}$ 1597; $\nu_{(CH_3, CH_2, CH_1)}$ 3182-2955; $\nu_{(C=C)}$ 1519 cm^{-1} . **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.09 (2H, d, $J = 8.31$ Hz, 3'-H), 7.01 (2H, d, $J = 8.31$ Hz, 2'-H), 6.84 (1H, s, NH), 5.48 (1H, s, 2-H), 2.32 (2H, s, 4-H), 2.31 (3H, s, 4'- CH_3), 2.17 (2H, s, 6-H), 1.06 (6H, s, CH_3) ppm. **^{13}C -RMN** (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 197.8, 161.4, 135.6, 135.3, 129.8, 124.1, 97.9, 50.4, 43.3, 32.8, 28.3, 20.9 ppm.

3-(4-Metoxifenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (2e).

Compuesto preparado por el método B. $C_{15}H_{19}NO_2$, sólido amarillo-verdoso (1.007 g, 4.11 mmoles, 72 %), **pf.** 184-186 °C; **IR** (KBr): $\nu_{(NH)}$ 3205; $\nu_{(C=O)}$ 1535; $\nu_{(CH_3, CH_2, CH_1)}$ 3009-2957; $\nu_{(C=C)}$ 1511; $\nu_{(OCH_3)}$ 1242, 834 cm^{-1} . **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.04 (2H, d, $J = 8.87$ Hz, 3'-H), 6.82 (2H, d, $J = 8.89$ Hz, 2'-H), 6.75 (1H, br. s, NH), 5.34 (1H, s, 2-H), 3.78 (3H, s, 4'- OCH_3), 2.30 (2H, s, 4-H), 2.17 (2H, s, 6-H), 1.06 (6H, s, CH_3) ppm. **^{13}C -RMN** (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 197.5, 162.2, 157.5, 130.9, 126.1, 114.4, 97.4, 55.4, 50.3, 43.1, 32.8, 28.2 ppm.

4.3 Síntesis de las 2-Amino-4,4-dimetil-N-fenil-6-oxo-ciclohex-1-en-carboxamidas **3a-c**.



Esquema 10. Esquema general de la síntesis de las 2-amino-4,4-dimetil-N-fenil-6-oxo-ciclohex-1-en-carboxamidas **3a-c**.

A una solución de enamina (0,5 mmol) en tolueno seco (5 mL) se adicionó, gota a gota, fenilisocianato (0,5 mmol) bajo atmósfera inerte (N₂). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo entre 5-6 horas (Esquema 10). Transcurrido este tiempo, el solvente fue retirado mediante destilación a presión reducida. Posteriormente, la masa de reacción se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (20 mL, 10% p/v). Finalmente, la fase orgánica se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró por roto-evaporación. El sólido obtenido fue lavado con metanol.

2-Fenilamino-4,4-dimetil-6-oxo-ciclohex-1-en-N-fenilcarboxamida (**3a**).

C₂₁H₂₂N₂O₂, sólido blanco (207 mg, 0.62 mmoles, 69 %), **pf.** 158-160°C; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃, δ): 14.14 (1H, s, CONH), 12.48 (1H, s, NH), 7.62 (2H, d, J = 7.69, 3'-H), 7.43 (2H, t, J = 7.83, 3''-H), 7.29-7.34 (3H, m, 4''-H, 2''-H), 7.16 (2H, d, J = 7.59, 2'-H), 7.07 (1H, t, J = 7.38, 4'-H), 2.47 (2H, s, 3-H), 2.40 (2H, s, 5-H), 1.04 (6H, s, CH₃) ppm. **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃, δ): 195.6, 171.4, 168.6, 138.6, 137.3, 129.5, 128.8, 127.4, 126.0, 123.6, 121.1, 99.3, 51.6, 41.8, 31.1, 27.9 ppm.

2-Bencilamino-4,4-dimetil-6-oxo-ciclohex-1-en-N-fenilcarboxamida (**3b**).

C₂₁H₂₂N₂O₂, sólido blanco (207 mg, 0.62 mmoles, 67 %), **pf.** 128-130 °C; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃, δ): 12.88 (1H, br. s, CONH), 12.46 (1H, s, NH), 7.59 (2H, d, J = 7.59, 3'-H), 7.40-7.27 (7H, m, 4''-H, 3''-H, 2''-H, 2'-H), 7.05 (1H, t, J = 7.38, 4'-H), 4.59 (2H, d, J = 6.13 Hz, Ph-CH₂), 2.47 (2H, s, 3-H), 2.40 (2H, s, 5-H), 1.04 (6H, s, CH₃) ppm. **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃, δ): 194.9, 172.9, 168.9, 138.7, 136.5, 129.9, 128.7, 127.9, 126.8, 123.4, 121.0, 98.9, 51.1, 47.03, 40.4, 30.6, 28.2 ppm.

4,4-Dimetil-2-(4'-metilfenilamino)-6-oxo-ciclohex-1-en-N-fenilcarboxamida (3c).

$C_{21}H_{22}N_2O_2$, sólido blanco (207 mg, 0.62 mmoles, 43 %), **pf.** 136-138 °C; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 14.02 (1H, s, CONH), 12.48 (1H, s, NH), 7.03-7.63 (9H, m, H-Ar), 2.45 (2H, s, 3-H), 2.39 (2H, s, 5-H), 2.17 (3H, s, 4'- CH_3), 1.03 (6H, s, CH_3) ppm. **^{13}C -RMN** (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 195.6, 171.6, 168.6, 138.6, 137.3, 130.1, 128.8, 127.4, 126.0, 123.5, 121.0, 99.1, 51.5, 41.7, 31.0, 30.9, 27.9 ppm.

5 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Uno de los objetivos de estudio del Grupo de Investigación en Macromoléculas (UNAL) y del Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina (UIS), consiste en la exploración de sistemas heterocíclicos nitrogenados con interesantes propiedades biológicas u ópticas. Por eso y siguiendo este delineamiento, en el presente trabajo de grado se planteó la síntesis de dos valiosos sistemas, el acridindiónico y el ciclohex-1-eno-carboxamídico, con el fin de generar potenciales moléculas con propiedades de colorante láser y agentes antitumorales, respectivamente.

5.1 Obtención de las 9-Aril/heteroaril-3,3,6,6-tetrametildecacahidro-acridin-1,8-dionas (1a-i).

En la primera etapa de la síntesis desarrollada, se obtuvo la serie de 1,8-acridindionas N-bencil sustituidas 1a-d y no sustituidas (N-H) 1e-i (Figura 12), mediante una reacción multicomponente entre bencilamina, aril/heteroarilaldehídos y dimedona, empleando AcOH como solvente y catalizador, al mismo tiempo.

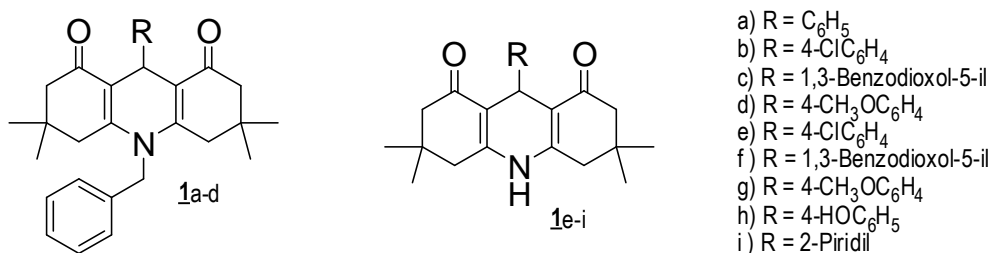


Figura 12. 1,8-Acridindionas 1a-i sintetizadas.

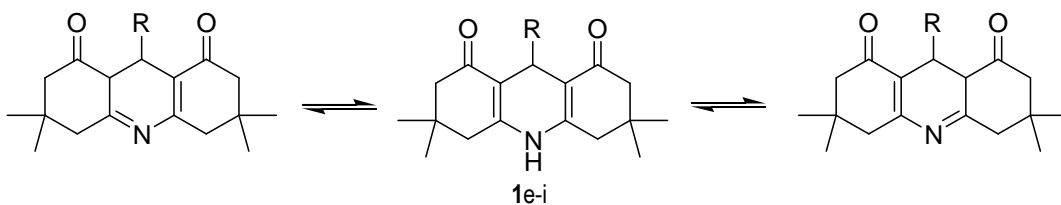
Las 1,8-acridindionas 1a-d se obtuvieron con rendimientos que alcanzaron hasta el 97%, para el caso de 1a, mientras que la síntesis de 1e-i se logró con rendimientos que oscilaron entre el 43 y el 68 %, después de purificadas y aisladas por cromatografía en columna. Los compuestos 1b-g se obtuvieron como mezclas, así: (1b y 1e), (1c y 1f), (1d y 1g), las cuales corresponden a las 1,8-acridindiona N-Bn y N-H, que se formaron en relaciones de 1:1.3 (1b y 1e), 1:0.4 (1c y 1f), 1:4.2 (1d y 1g), respectivamente, según el análisis por ¹H-RMN de las mezclas.

Todas las 1,8-acridindionas (**1a-i**) se obtuvieron como sólidos estables de color blanco (**1e-i**) y amarillo (**1a-d**), luego de su purificación. Estos compuestos se analizaron mediante espectroscopia infrarroja, siendo las bandas de absorción que se reportan en la tabla 1 las más típicas.

Tabla 1. Características de las 9-*aril/heteroaril*-3,3,6,6-tetrametildecahidro acridin-1,8-dionas sintetizadas.

	Fórmula molecular	P.M. (g/mol)	Pf. (°C)	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)			
					C=O	C=C	CH ₃	CH ₂
1a	C ₃₀ H ₃₃ NO ₂	439,25	168-170	97	1632	1565	2957	2868
1b	C ₃₀ H ₃₂ ClNO ₂	473,21	193-195	37	1661	1573	2954	2875
1c	C ₃₁ H ₃₃ NO ₄	483,24	170-172	31	1631	1571	2957	2871
1d	C ₃₁ H ₃₅ NO ₃	469,26	182-184	16	1634	1570	2954	2870
1e	C ₂₃ H ₂₆ ClNO ₂	383,17	216-218	60	1661	1573	2954	2875
1f	C ₂₄ H ₂₇ NO ₄	393,19	219	62	1665	1483	2958	2873
1g	C ₂₄ H ₂₉ NO ₃	379,21	225-227	68	1665	1587	2959	2874
1h	C ₂₃ H ₂₇ NO ₃	365,20	270-272	47	1662	1595	2961	2872
1i	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂	350,20	184-186	43	1659	1587	2963	2875

A través de la espectroscópica IR se observó la banda de absorción para los grupos carbonilos entre 1631 y 1665 cm⁻¹, la tensión C=C entre 1483 y 1595 cm⁻¹, y las bandas de vibraciones alifáticas entre 2872-2963cm⁻¹. En el análisis por espectroscopia infrarroja también se observó la ausencia de la vibración de tensión del grupo funcional amino (NH) para los compuestos (**1e-i**), tal como se aprecia para el caso de la 9-(1,3-benzodioxol-5-il)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (**1f**) (Figura 13). La ausencia de esta banda se puede explicar por la posible interacción intermolecular tipo puente de hidrógeno entre los grupos NH y C=O presentes en dichas moléculas; esta aparente interacción, a su vez, justificaría de alguna forma el aumento en el punto de fusión de estos compuestos, comparados con los de las 1,8-acridindionas **1a-d**, hecho que también se presenta para algunas 1,8-acridindionas no sustituidas ya reportadas.⁵³ De otro lado, aceptando el hecho de que las acridindionas **1e-i** son, desde el punto de vista estructural, dobles enaminas y, por tanto, se encuentra en un equilibrio tautomérico imina-enamina⁵⁴ (Esquema 11), entonces es razonable atribuir a estos fenómenos la disminución (o desaparición) en la intensidad de la tensión NH.



Esquema 11. Equilibrio imina-enamina en las 1,8-acridindionas **1e-i**.

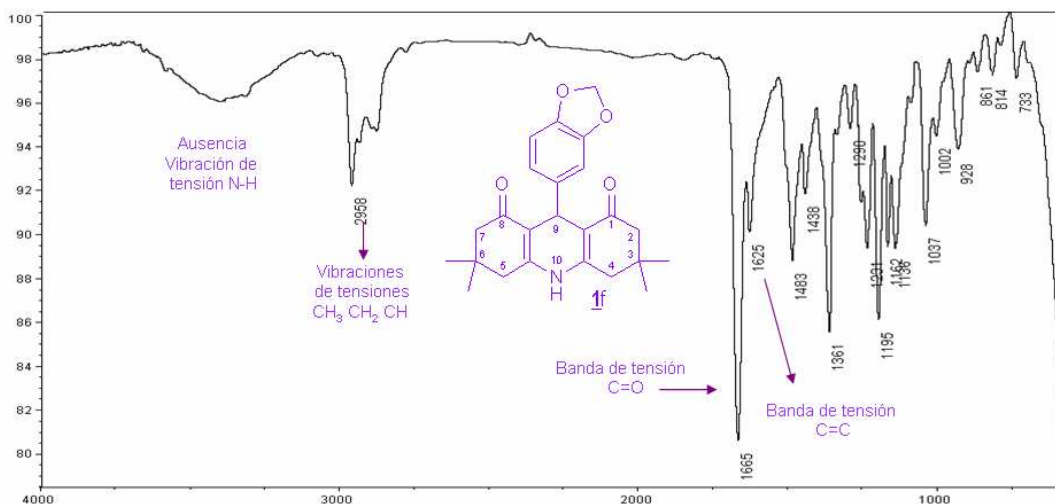


Figura 13. Espectro de IR de 9-(1,3-benzodioxol-5-il)-3,3,6,6-tetrametildecacridin-1,8-diona (**1f**).

En cuanto al análisis de las 1,8-acridindionas **1a-d**, se observó claramente las bandas de absorción correspondientes a los grupos carbonilo entre 1631 y 1661 cm^{-1} , la tensión $\text{C}=\text{C}$ entre 1573 y 1565 cm^{-1} , y las bandas de vibraciones alifáticas entre cm^{-1} . En la figura 14 se muestra el espectro de IR para la 10-bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecacridin-1,8-diona (**1a**), cuyo perfil es común para toda la serie.

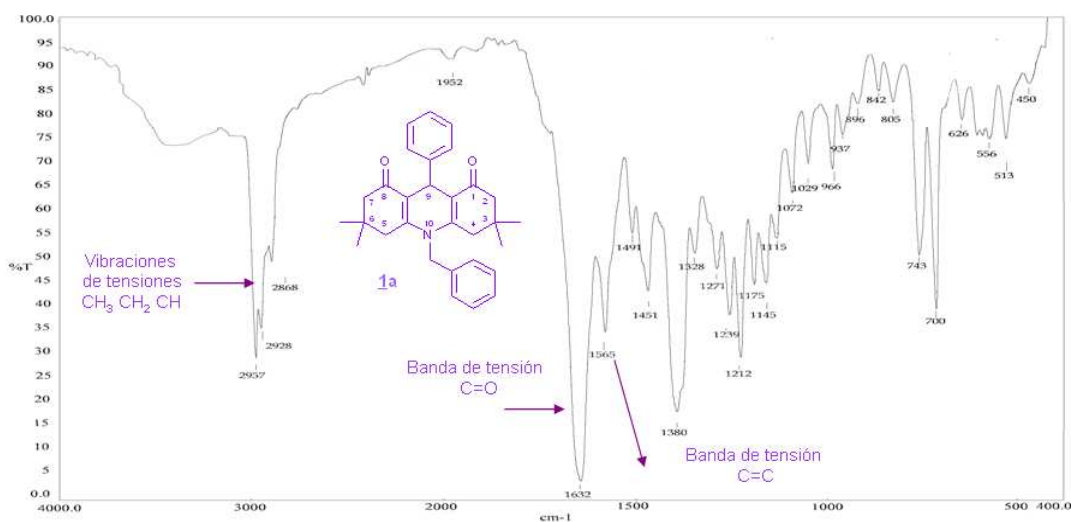


Figura 14. Espectro de IR de la 10-bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecacridin-1,8-diona (**1a**).

La confirmación del peso molecular de **1a** se realizó mediante el análisis por CG-EM. El espectro de esta acridindiona muestra un patrón de fragmentación correspondiente a la

ruptura α y β con respecto al nitrógeno, junto con los respectivos iones complementos como se observa en la (Figura 15).

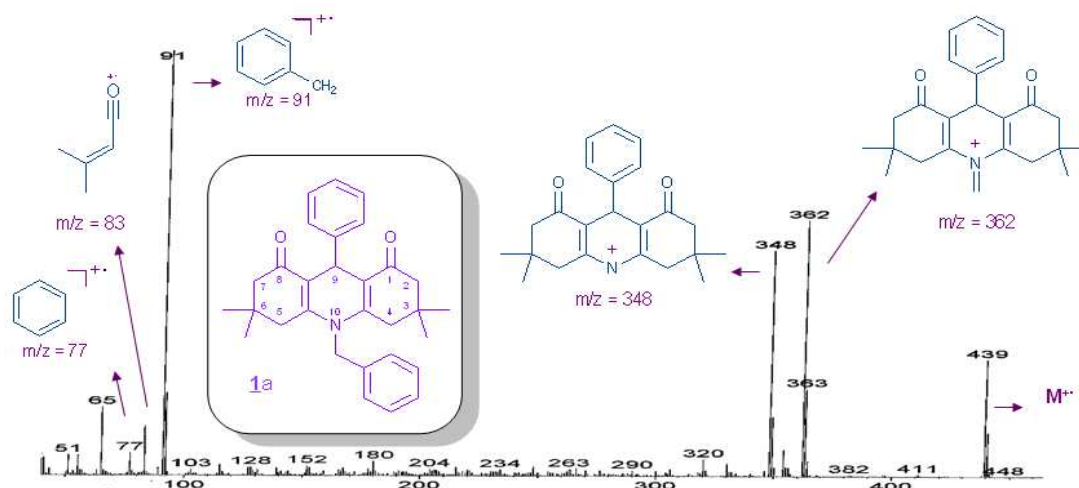
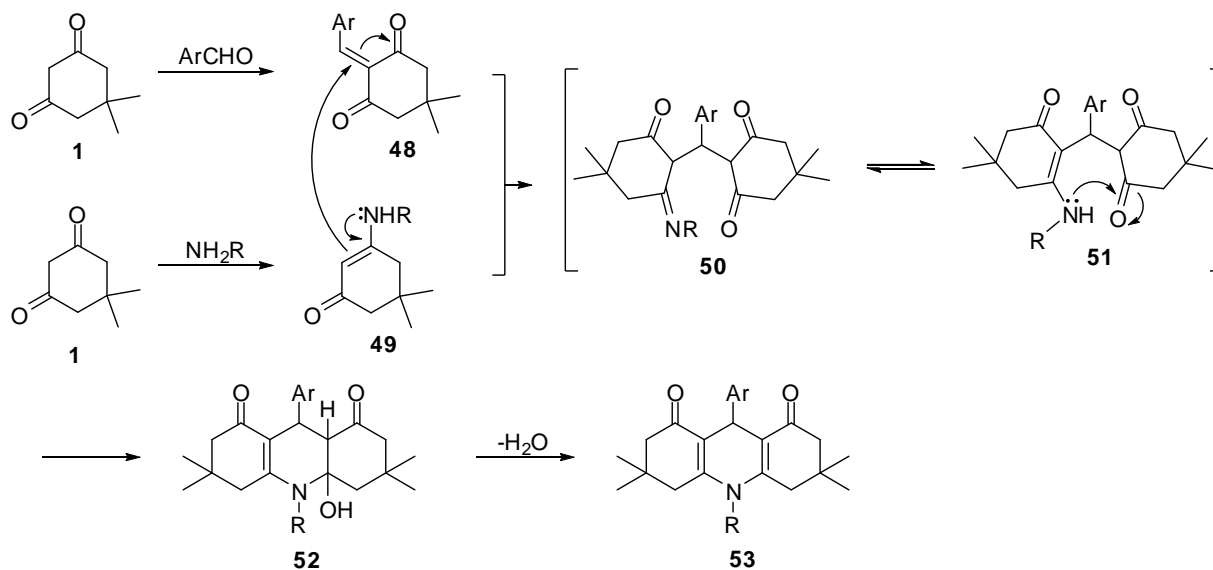


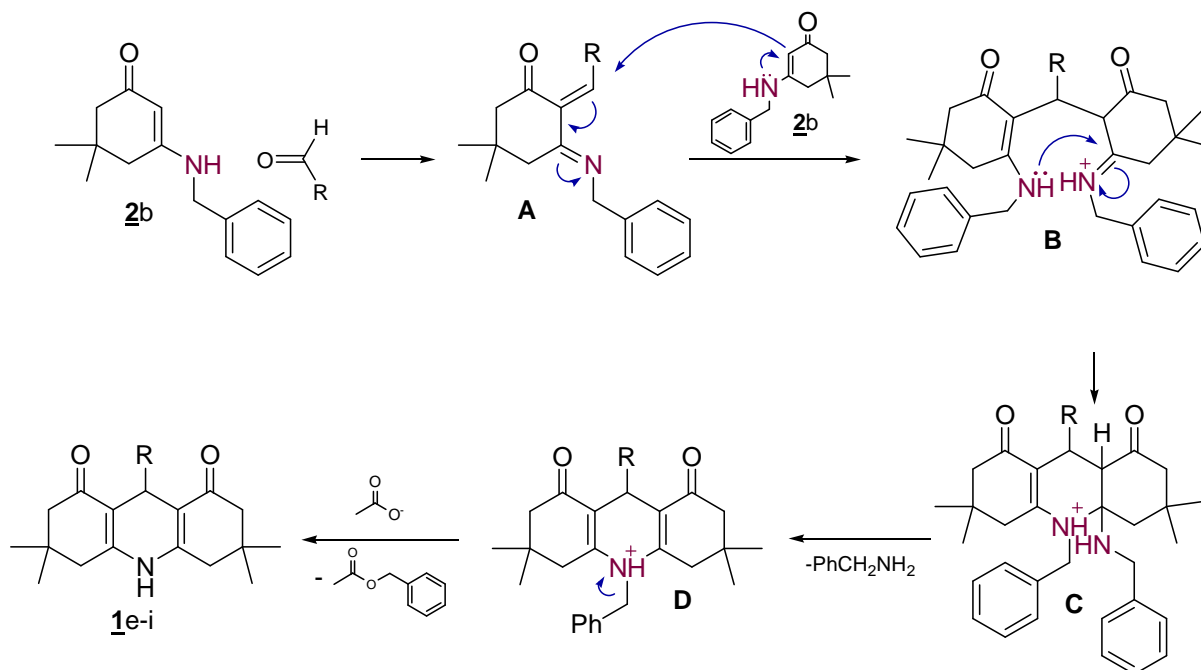
Figura 15. Espectro de masas de la 10-bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidro-acridin-1,8-diona (**1a**).

Es importante anotar que con la metodología empleada, la formación de las (NH)-1,8-acridindionas **1e-i** fue un hecho, además de interesante, inesperado para nosotros. Se esperaba que el método aplicado en la síntesis de las 1,8-acridindionas, mencionado al inicio de la sección, condujera a los productos deseados a través de la explicación mecanística propuesta por Shi²⁹ y Tu³² (Esquema 12). Según estos autores, la dimedona **1** simultáneamente reacciona con el aldehído aromático para generar la chalcona semirígida **48** y con la amina aromática primaria para generar la 3-aminociclohexenona **49**; ésta última, mediante una adición conjugada de Michael, se adiciona a **48** y da origen al aducto de Michael **50**, el cual, a su vez, se ciclocondensa para generar el amino-alcohol **52** que en las condiciones de reacción se deshidrata para convertirse en la acridindiona final **53**. Este mecanismo no prevé la eliminación del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno; es decir, según este enfoque, sólo se deberían formar acridindionas N-sustituidas.



Esquema 12. Posible mecanismo propuesto por SHI, D.-Q.¹⁵ y Shujang Tu,¹⁸ para la formación de las 1,8-acridindionas en una reacción multicomponente.

Sin embargo, durante nuestra experiencia, también se obtuvieron las 1,8-acridindionas no sustituidas (N-H), hecho que sugiere la posibilidad de otros eventos (pasos), adicionales a los propuestos por Shi y Tu. En las condiciones empleadas, la probabilidad de que ocurra una desbencilación es mínima. Yu y colaboradores⁷ reportan en su trabajo, compuestos derivados de **B** como sólidos cristalinos estables, productos de una reacción entre una enamina y formaldehído. Basados en este hecho y en nuestro trabajo, hemos propuesto que la formación de las acridindionas no sustituidas posiblemente transcurra a través de la ruta alterna que se muestra en el esquema 13. De esta forma proponemos como hipótesis, que una vez formada *in situ* la enamina **2b**, una parte de ésta reacciona con el aldehído a través de una condensación similar a la de Knöevenagel formando el derivado **A**, el cual bajo las condiciones de reacción, interacciona con la cantidad restante de la enamina **2b** para originar **B**. Seguidamente, el intermediario **B** sufre una ciclo-condensación liberando una molécula de bencilamina, para producir el catión **D**, el cual sufre un proceso de desbencilación que conduce a los productos de interés **1e-i**.



Esquema 13. Mecanismo propuesto para la formación de las 1,8-acridindionas N-H (**1e-i**).

En cuanto al estudio por resonancia magnética nuclear protónica, en general, encontramos que los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de la serie de las 1,8-acridindionas **1a-d** y **1e-i** exhiben un conjunto de señales características compartidas por todas moléculas de la serie (Tabla 2). Para los compuestos **1a-d**, comenzando desde bajas a altas frecuencias, se encontró que los protones metílicos resuenan de forma típica como singuletes en 0.88 ppm y 0.99 ppm. Un hecho particular e interesante se encontró con los dos pares de protones metilénicos 2-H, 7-H y 4-H, 5-H, cuyas señales se observan a 2.19 ppm y presentan un acoplamiento geminal tipo AB;⁵⁵ para los protones 2-H, 7-H, un acoplamiento similar para los pares de protones diastereotópicos 4-H, 5-H que resuenan en la zona comprendida entre 2.30 y 2.49 ppm. Hacia valores de campo más bajo, se encuentra la señal del metileno del sustituyente bencilo que aparece como un singulete en 4.90 ppm; a frecuencias mayores se halla la señal del protón metínico 9-H que aparece como un sigulete entre 5.24-5.34 ppm. Avanzando hacia la zona aromática se encuentran dos grupos de señales: las de los protones aromáticos de la bencilamina se observan entre 7.28-7.45 ppm, mientras que las de los protones del fragmento arilo en C-9 se observan entre 7.15-7.24 ppm, excepto para **1c**. En la figura 16 se muestra el espectro de $^1\text{H-RMN}$ de la 10-bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametil-decahidroacridin-1,8-diona (**1a**), donde se visualizan los acoplamientos de los sistemas de spines AB y los desplazamientos químicos típicos de los protones de las 1,8-acridindionas N-bencil sustituidas.

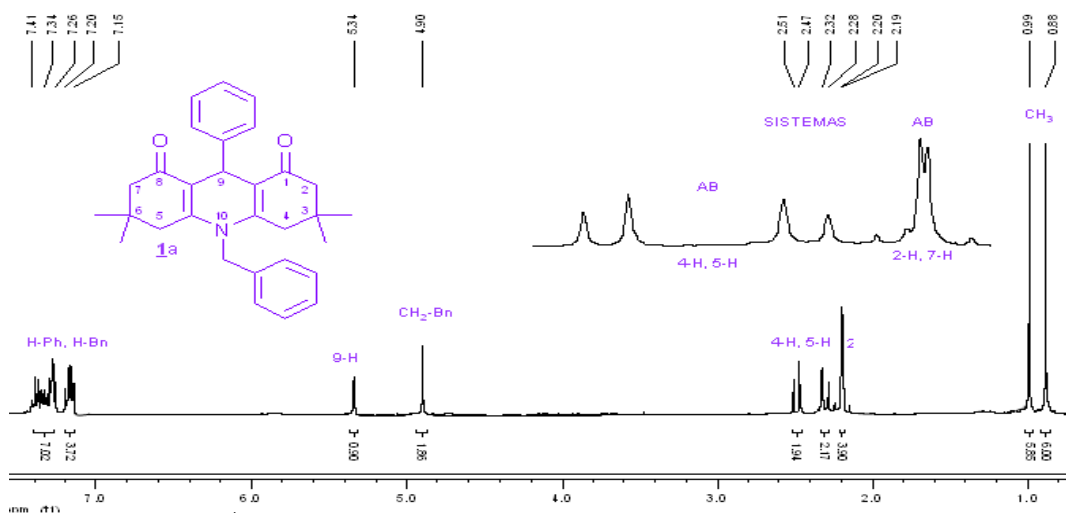


Figura 16. Espectro de ^1H -RMN de 10-bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidro-acridin-1,8-diona (**1a**).

Para las 1,8-acridindionas **1e-i**, se observan señales similares a las ya mencionadas para **1a-d**, pero con pequeñas variaciones en relación con los desplazamientos químicos de algunos protones; esto es originado por la ausencia del N-sustituyente bencilo, el cual posiblemente es, además, el responsable de favorecer la pérdida de simetría y de inducir el acoplamiento AB entre los protones metilénicos 4-H y 5-H, acople que no se da en las NH-1,8-acridindionas donde la señal de estos protones (4-H y 5-H) corresponde a un singulete, tal como se observa en el espectro de ^1H -RMN de la figura 17. Además, es importante destacar el acoplamiento geminal observado entre los protones 2-H, 7H. Para el derivado **1g**, cuyo espectro de RMN ^1H se muestra en la figura 17, la zona aromática presenta un par de dupletas correspondiente a los protones del sustituyente *p*-anisilo.

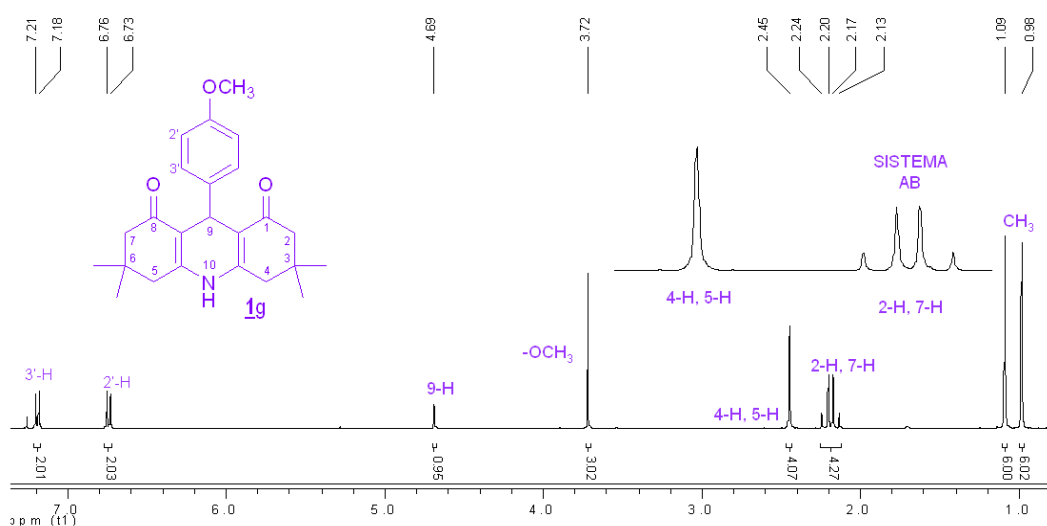
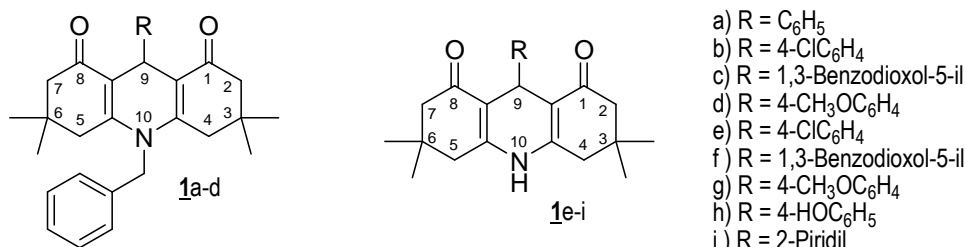


Figura 17. Espectro de ^1H -RMN de la 9-(4-metoxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidro-acridin-1,8-diona (**1g**).

La ausencia clara de la señal protónica correspondiente al NH, supondría que la interacción intermolecular tipo puente de hidrógeno entre los grupos NH y C=O, mencionada anteriormente, se diera igualmente en solución; no obstante, en RMN la ausencia de esta señal protónica es atribuida, principalmente, a un efecto electrónico cuadrupolar⁵⁵ presentado especialmente por H-Z, donde Z en nuestro caso sería ¹⁴N.

Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de las acridindionas **1a-i**, se encuentran resumidos respectivamente en las tablas 2 y 3.

Tabla 2. Datos de ¹H-RMN de las 1,8-acridindionas sintetizadas (**1a-i**).



¹H-RMN (δ , ppm), multiplicidad, J (Hz)

	CH ₃	9-H	5-H _A 4-H _A	5-H _B 4-H _B	2-H 7-H	CH ₂ -Ph	H-Bn	OCH ₃	2'-H	H (Ph, Py)	
1a	0.88 s	0.99 s	5.34 s	2.49, d J=16.58	2.30, d J=16.58	2.19 m	4.90 s	7.28-7.41 m	-	-	7.15-7.20 m
1b	0.89 s	0.99 s	5.28 s	2.49, d J=16.72	2.31, d J=16.72	2.17 m	4.90 s	7.36-7.43 m	-	-	7.13-7.24 m
1c	0.88 s	0.99 s	5.24 s	2.49, d J=16.58	2.30, d J=16.58	2.20 m	4.89 s	7.35-7.45, m 7.16, d J=7.14	-	5.86 s	6.83, d, J=1.63 6.76, dd J=1.63 J=8.02 6.63, d, J=8.05
1d	0.89 s	0.99 s	5.27 s	2.49, d J=16.51	2.30, d J=16.51	2.19 m	4.89 s	7.34-7.42 m	3.47 s	-	7.16, d, J=6.93 6.72, d, J=6.93
1e	0.99 s	1.10 s	4.71 s	2.46 s	2.21 m	-	-	-	-	-	7.13-7.24 m
1f	1.01 s	1.10 s	4.67 s	2.45 s	2.21 m	-	-	-	5.86 s	-	6.80, d, J=1.60 6.73, dd J=1.60 J=8.01 6.65, d, J=8.00
1g	0.89 s	1.09 s	4.69 s	2.45 s	2.19 m	-	-	3.72 s	-	-	7.19, d, J=8.89 6.74, d, J=8.29
1h	1.00 s	1.09 s	4.67 s	2.46 s	2.21 m	-	-	-	-	-	7.07, d, J=8.41 6.56, d, J=8.38
1i	1.01 s	1.11 s	4.87 s	2.49, q J=17.09	2.21, q J=16.12	-	-	-	-	-	8.38, d, J=4.06 7.53-7.62, m 6.99, J=4.30

^{13}C -RMN (δ , ppm)

	1-C 8-C	4a-C 10a-C	C (Ph,Pv)	C-Bn	8a-C 9a-C	2-C 7-C	CH ₂ -Bn	4-C 5-C	3-C 6-C	9-C	CH ₃	Otras señales
1a	195.6	150.5	145.8 129.2 127.9 125.4	137.1 129.2 125.9 128.7	115.4	50.0	48.8	40.2	32.7	32.1	28.4 28.2	-
1b	195.6	150.5	144.5 129.4 128.0 125.3	136.9 131.5 129.3	115.0	49.9	48.7	40.2	32.7	32.0	28.5 28.2	-
1c	195.7	150.3	147.2 145.6 140.3 121.0 108.8 107.7	137.1 129.2 128.0 125.3	115.5	50.1	48.8	40.2	32.8	32.0	28.4 28.3	100.7 2'-C
1d	195.7	150.2	150.2 136.4 129.3 113.5	125.4 128.7 129.2 136.5	115.6	50.2	48.8	40.3	32.7	31.4	28.5 28.2	55.2 OCH ₃
1e	196.3	162.4	142.7 132.0 129.8 128.2	-	115.3	50.7	50.0	40.9	32.2	31.5	29.3 27.3	-
1f	196.4	162.1	147.3 145.9 138.3 121.5 109.1 107.8	-	115.7	50.8	-	40.8	32.2	31.4	29.2 27.4	100.8 2'-C
1g	196.4	162.0	157.9 136.4 129.2 113.4	-	115.7	50.7	-	40.8	32.1	30.9	29.2 27.3	55.0 OCH ₃
1h	197.1	162.4	154.6 135.7 129.4 115.2	-	115.9	50.8	-	40.9	32.3	31.0	29.2 27.4	-
1i	196.9	163.3	174.9 148.9 135.6 124.9	-	114.4	50.8	-	40.9	34.2	32.3	29.3 27.1	-

Tabla 3. Datos de ^{13}C -RMN de las 1,8-acridindionas sintetizadas (**1a-i**).

La elucidación estructural de las 1,8-acridindionas (**1a-d**) se realizó en base al estudio exhaustivo del compuesto (**1a**). Cierta incertidumbre se generó con la asignación de los desplazamientos químicos de las parejas de protones 2-H, 7-H que resuenan en 2.19 ppm, y 4-H, 5-H que resuenan en el rango 2.30-2.49 ppm, debido a que se esperaba que los metilenos cercanos al grupo carbonilo presentaran una desprotección magnética y, por lo tanto, resonaran a mayores frecuencias que sus vecinos metilénicos 4-H, 5-H. Sin embargo, apoyados en la información extraída de los experimentos bidimensionales HMBC y HMQC (Anexo 1-1A-4, 2-1G-4), se encontró de forma clara que los protones que resuenan en 2.19 ppm, son los que acoplan a dos enlaces con los carbonos carbonílicos (1-C=O/8-C=O) ($[\delta\text{H}/\delta\text{C}]$: [2.19/195.6 ppm], Figura 18a); igualmente, se halló el acople a dos enlaces que presenta los protones que resuenan entre 2.30-2.49 ppm con los carbonos olefínicos vecinos (4a-C/10a-C). Esto indica inequívocamente que la asignación dada para las parejas 2-H/7-H y 4-H/5-H, aunque atípica, fue correcta.

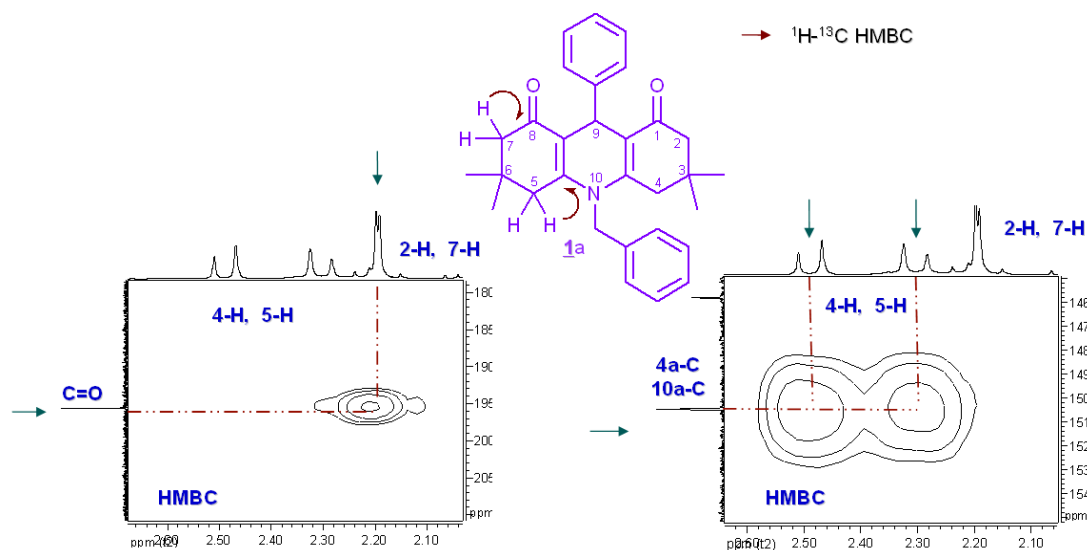


Figura 18. Expansión de la región 2.10-2.50 ppm del espectro de HMBC de *10-bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidro-acridin-1,8-diona* (**1a**). a) acople $[\delta 2\text{-H}/7\text{-H}/\delta 1\text{-C=O}/8\text{-C=O}]$, b) acople $[\delta 4\text{-H}/5\text{-H}/\delta 4\text{a-C}/10\text{a-C}]$.

5.1.1 Estudio preliminar de algunas de las 1,8-acridindionas **1** sintetizadas, como colorantes láser.

La metodología aplicada para el estudio de las moléculas como posibles colorantes láser, se basó en la evaluación de las propiedades de absorción en el UV-VIS y en la fluorescencia, medida con ayuda del análisis LIF de las mismas.

La absorptividad molar es una característica valiosa que debe poseer una sustancia para que sea catalogada como un posible colorante láser. Así, a mayor capacidad de absorción de las moléculas de un sistema, son más fácilmente estimuladas con una menor cantidad de energía; esto se traduce en una mayor efectividad a la hora de su empleo como fuente de láser sintonizable.

En el análisis por UV-VIS, las 1,8-acridindionas N-benciladas mostraron dos señales de absorción máxima alrededor de 270 y 394 nm, a diferencia de las acridindionas no sustituidas (**1e-i**) que sólo presentaron una señal de absorción máxima entre 275 y 300 nm (Figura 19). Ambos grupos de acridindionas presentaron una buena capacidad de absorción, la cual está expresada en este trabajo como absorptividad molar para que se aprecie como una propiedad intrínseca de las mismas. En el caso de las mezclas de acridindionas, éstas presentaron tres bandas de absorción máxima (λ_{max}) debido

posiblemente al solapamiento de las bandas que produce cada componente de la mezcla.

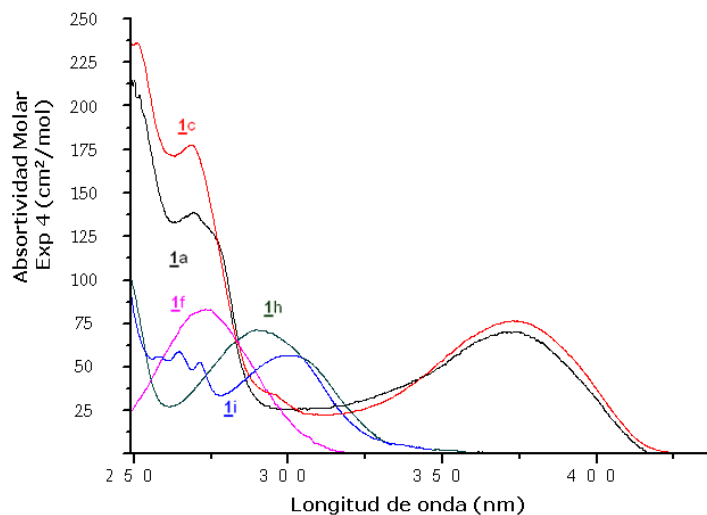


Figura 19. Espectros UV-VIS de algunas de las acridindionas sintetizadas (λ vs. absorptividad molar).

Por su parte, la fluorescencia de las 1,8-acridindionas evaluadas fue notoriamente distinta entre ellas. Para el caso de las N-bencil sustituidas, éstas presentaron un buen resultado, exhibiendo un amplio rango de longitud de onda con una sobresaliente intensidad tal como se puede apreciar en el espectro de **1a** (Figura 20a).

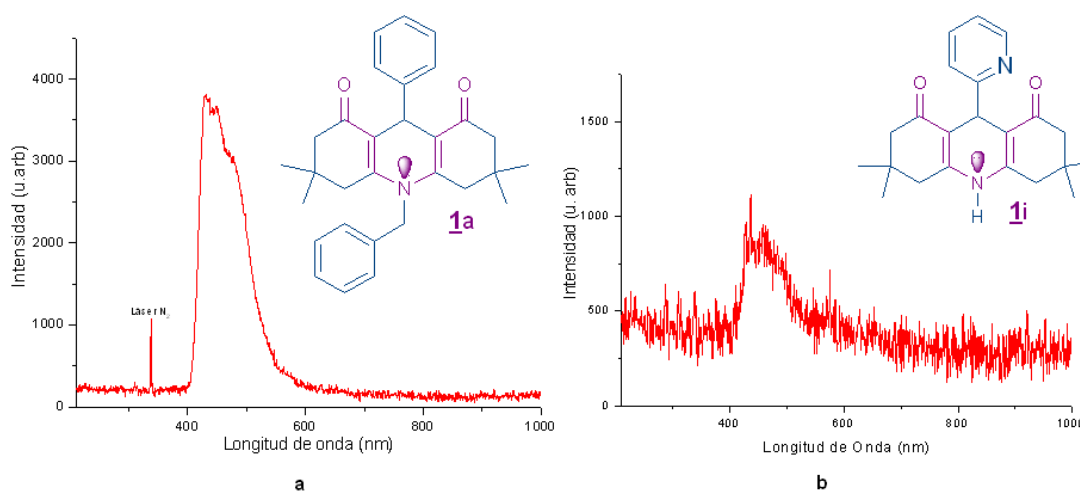


Figura 20. Comparación de la intensidad fluorescente entre las 1,8-acridindionas no sustituidas y N-bencil sustituidas. a) Espectro LIF de 10-bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidro-acridin-1,8-diona (**1a**), b) Espectro LIF de 9-(2-Piridil)-3,3,6,6-tetrametildecahidro-acridin-1,8-diona (**1i**).

En la figura 20b y la tabla 4 se puede ver que las 1,8-acridindionas no sustituidas (N-H), al igual que las N-bencil sustituidas, también presentan un amplio espectro de fluorescencia, pero con una intensidad, comparativamente, mucho menor. De lo anterior se deduce que son justamente los compuestos (**1a-d**) los más interesantes y promisorios para continuar con un estudio posterior.

Tabla 4. Características espectroscópicas de absorción por UV-VIS y fluorescencia por LIF de las acridindionas puras analizadas.

Comp.	UV-VIS	Láser (LIF)	
	λ_{max} (nm)	λ_{max} (nm)	Rango (nm)
1a	270	373	431 410-547
1c	270	375	442 415-514
1f	275	-	-
1h	288	431	420-515
1j	300	431	420-515

5.2 Síntesis de los Compuestos 5,5-Dimetilciclohex-2-en-1-ona 3-Amino Sustituidos **2a-e**.

La síntesis de las enaminas **2a-e** (Figura 21), sustratos fundamentales en esta investigación, son los productos de una reacción de condensación entre la dimedona y una pequeña serie de aminas aromáticas, que se obtuvieron a través de dos metodologías. En la primera (Metodología A), la síntesis se realizó en tolueno seco, mientras que en la segunda (Metodología B), la síntesis se realizó libre de solvente con el fin de evaluar la efectividad de una síntesis ambientalmente amigable.

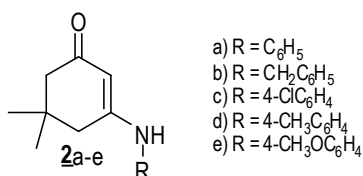


Figura 21. Estructuras de las enaminas **2a-e**.

Siguiendo la Metodología A, las enaminas **2a-c** se obtuvieron como sólidos estables con rendimientos entre 65-94%. Con la Metodología B se obtuvieron las enaminas **2d,e**

como sólidos estables y con rendimientos del 70 y 72 %. También es necesario mencionar que la síntesis de las enaminas **2a-c** se intentó por la Metodología B, sin embargo los rendimientos obtenidos fueron mucho menores que los obtenidos por la Metodología A.

Las enaminas obtenidas se analizaron por espectroscopia IR, identificándose las bandas de absorción típicas de estos compuestos, las cuales se reportan en la tabla 5 junto con sus puntos de fusión y sus rendimientos.

Tabla 5. Bandas de absorción características de las 5,5-dimetilciclohex-2-en-1-onas 3-amino sustituidas (**2a-e**).

	Fórmula molecular	P.M. (g/mol)	Pf. (°C)	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)			
					Vib. T. NH	Vib. T. CH ₃ CH ₂	Vib. T. C=O	Vib. T. C=C
2a	C ₁₄ H ₁₇ NO	215,13	180-182	94	3236	3184-2956	1598	1511
2b	C ₁₅ H ₁₉ NO	229,15	128-130	91	3224	3030-2954	1547	1512
2c	C ₁₄ H ₁₆ ClNO	249,09	202-206	65	3248	3090-2952	1597	1511
2d	C ₁₅ H ₁₉ NO	229,15	198-200	70	3244	3182-2955	1576	1519
2e	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂	245,14	184-186	72	3205	3009-2957	1535	1511

El análisis por IR reveló la coherencia entre los grupos funcionales presentes en las moléculas sintetizadas y las bandas de absorción observadas. En la figura 22 se muestra el espectro de IR de la enamina 3-(4-metoxifenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (**2e**), donde se aprecian las señales típicas de la serie: la vibración de tensión del grupo NH aparece alrededor de 3205, la banda debida a la vibración de tensión del carbonilo en la región de 1535 cm⁻¹ y la vibración de la tensión C=C en 1511 cm⁻¹. Además, se observan las bandas características de vibración alifáticas entre 3009-2957 cm⁻¹, y los estiramientos simétrico y asimétrico del enlace C-O-C, alrededor de 1242 y 1034 cm⁻¹.

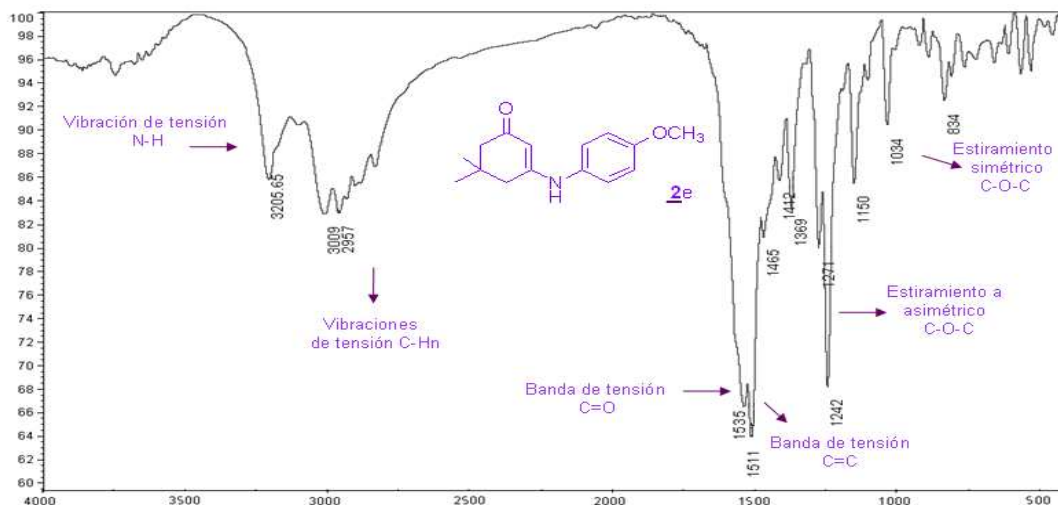


Figura 22. Espectro de IR de la 3-(4-metoxifenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (**2e**).

Los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de las enaminas **2a-e** presentan un conjunto de señales características para toda la serie. Partiendo desde campo alto, se observa un singulete entre 1.06-1.11 ppm que pertenece a los protones metílicos provenientes de la dimedona. A campo más bajo se registran las señales de los protones metilénicos 4-H y 6-H, los cuales resuenan como singuletes entre 2.22-2.34 ppm y 2.17-2.23 ppm; el protón del grupo amino genera un singulete ancho que se observa entre 6.28-7.01 ppm, y en 4.71 ppm para el caso particular de **1b**. La señal del protón olefínico 2-H se registra entre 5.20-5.55 ppm en forma de singulete; finalmente, los cinco protones aromáticos resuenan en una región bastante amplia, desde 6.82 a 7.38 ppm. En la figura 23 se reproduce el espectro de $^1\text{H-RMN}$ de la 3-(4-metoxifenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (**2e**), el cual guarda gran similitud al presentado por el resto de las enaminas.

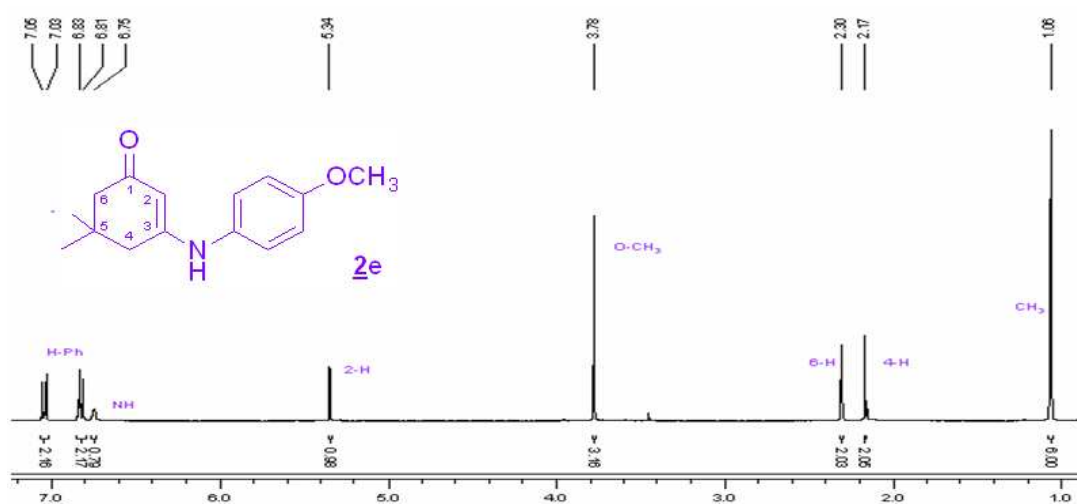
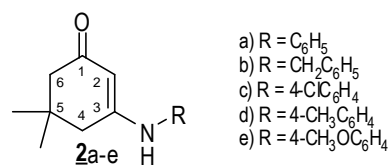


Figura 23. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ de la 3-(metoxifenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (**2e**).

Las demás señales protónicas y de ^{13}C -RMN de los compuestos analizados se encuentran resumidas en las tablas 6 y 7, respectivamente.

Tabla 6. Datos de ^1H -RMN de las enaminas sintetizadas **2a-e**.



^1H -RMN (δ , ppm), multiplicidad, J (Hz)

	CH ₃	2-H	4-H	6-H	NH	H-Ph	CH ₂ -Bn	Ph-CH ₃	OCH ₃
2a	1.07 s	5.55 s	2.34 s	2.18 s	7.01 s	7.11-7.13, m 7.27-7.31, m	-	-	-
2b	1.08 s	5.20 s	2.22 s	2.19 s	4.71 br. s	7.38-7.24 m	4.25, d J = 4.99	-	-
2c	1.11 s	5.54 s	2.34 s	2.23 s	6.28 br. s	7.10, d, J = 8.71 7.30, d, J = 8.71	-	-	-
2d	1.06 s	5.48 s	2.32 s	2.17 s	6.84 s	7.01, d, J = 8.31 7.09, d, J = 8.31	-	2.31 s	-
2e	1.06 s	5.34 s	2.30 s	2.17 s	6.75 s	6.82, d, J = 8.89 7.04, d, J = 8.87 J = 8.87	-	-	3.78 s

Tabla 7. Datos de ^{13}C -RMN de las enaminas sintetizadas **2a-e**.

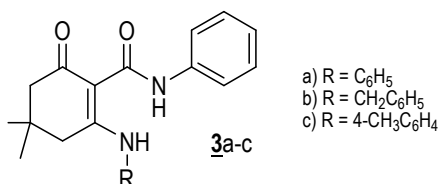
^{13}C -RMN (δ , ppm)

	C=O	5-CH ₃	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	CH ₂	Ph-CH ₃	OCH ₃	C _{Ph}
2a	197.9	28.2	98.1	161.0	43.3	32.7	50.3	-	-	-	123.8 125.3 129.2 138.3
2b	196.9	28.2	96.1	162.9	43.3	32.8	50.3	47.1	-	-	127.5 127.8 128.8 136.8
2c	197.8	28.3	99.1	159.9	43.5	32.9	50.2	-	-	-	136.7 130.9 129.5 125.1
2d	197.8	28.3	97.9	161.4	43.3	32.8	50.4	-	20.9	-	124.1 129.8 135.3 135.6
2e	197.5	28.2	97.4	162.2	43.1	32.8	50.3	-	-	55.4,	114.4 126.1 130.9 157.5

5.3 Síntesis de los Derivados 4,4-Dimetil-N-fenil-6-oxo-ciclohex-1-en-Carboxamidínicos 2-amino-sustituídos **3a-c**.

Inicialmente, en esta etapa se había planeado la síntesis de cinco derivados **3**. Sin embargo, al final del trabajo experimental, los resultados evidenciaron la baja reactividad de las enaminas en las condiciones establecidas, lográndose sólo la síntesis de tres de ellos (Tabla 8). La síntesis de la serie programada también se intentó en condiciones libre de solvente, calentando las mezclas de reacción a 200 °C, pero sin resultados positivos. Al final, a través de una condensación entre las enaminas **2a,b** y **2d** con fenilisocianato bajo atmósfera inerte de N₂, se obtuvieron los respectivos derivados **3a-c** con rendimientos que alcanzaron el 69 % para el producto **3a**.

Tabla 8. Puntos de fusión y rendimientos de las 4,4-dimetil-N-fenil-6-oxo-ciclohex-1-en-carboxamidínicos 2-amino- sustituídos **3a-c**.



	Fórmula molecular	P.M. (g/mol)	Pf. (°C)	Rend. (%)
3a	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂	334,17	158-160	69
3b	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂	348,18	128-130	67
3c	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂	348,18	136-138	43

La discusión sobre la diferencia entre los rendimientos obtenidos para los productos **3**, se centra en el N-sustituyente de la enamina de partida. La reacción de condensación del fenilisocianato con las enaminas N-aril y N-bencil sustituidas fue posible con rendimientos aceptables; sin embargo, a la hora de probar la condensación con las enaminas *p*-aril-sustituidas tanto con un grupo electrodonador (OCH₃) como con un grupo electroattractor débil (Cl), éstos no presentaron ninguna influencia notable que se tradujera en el aumento de los rendimientos, es más, los ensayos con estos sustratos no generaron las carboxamidas esperadas.

En la zona de campo alto de los espectros de ¹H-RMN de **3a-c**, a 1.03 ppm, se registra una señal en forma de singulete que integra para seis protones que corresponden a los metilos provenientes de la dimedona; a 2.35 y 2.40 ppm se observa un par de singuletes que fueron asignados a los protones metilénicos 5-H y 3-H, respectivamente. Para el caso particular del derivado **3b**, en 4.59 ppm se encuentra un doblete generado por los protones metilénicos del fragmento bencilo (CH₂-Ph) (Figura 24). En la región

comprendida entre 7.03-7.63 ppm se registran las señales de todos los protones aromáticos, y a campo más bajo, alrededor de 12.46 ppm, la señal, en forma de singulete, de los protones enamínicos (=C-NH-). La señal generada por los protones amídicos (-CO-NH-) se registra en el rango comprendido entre 12.88 y 14.14 ppm.

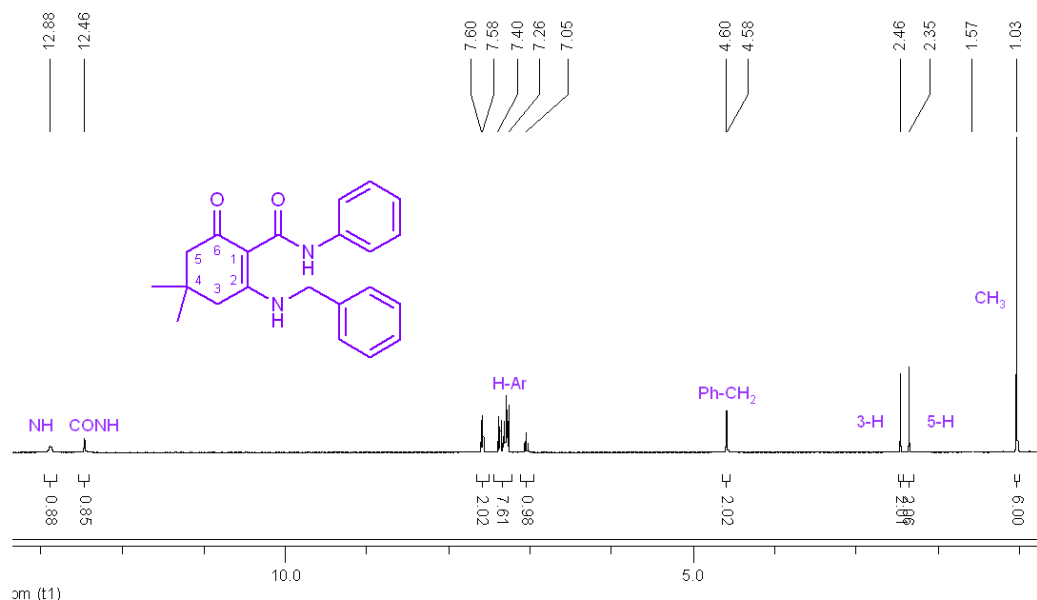
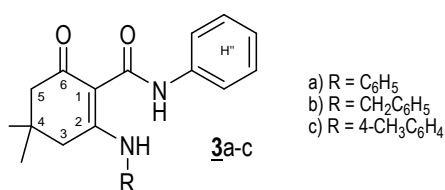


Figura 24. Espectro de ^1H -RMN de la 2-bencilamino-4,4-dimetil-6-oxo-ciclohex-1-en-N-fenilcarboxamida (**3b**).

Los datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los derivados **3a-c** se reportan en las tablas 9 y 10, respectivamente.

Tabla 9. Datos de ^1H -RMN de las ciclohex-1-eno-carboxamidas **3a-c**.



^1H -RMN (δ , ppm), multiplicidad, J (Hz)

	CH ₃	3-H	5-H	CONH	NH	3'-H	3''-H	4''-H 2''-H	2'-H	4'-H	Otras
3a	1.04 s	2.47 s	2.40 s	12.48 s	14.14 s	7.62, d, J = 7.69	7.43, t J = 7.83	7.29-7.34 m	7.16, d J = 7.59	7.07, t J = 7.38	-
3b	1.04 s	2.47 s	2.40 s	12.46 s	12.88 br. s	7.59, d J = 7.59	7.40-7.27 m			7.05, t J = 7.38	Ph-CH ₂ 4.59, d J = 6.13
3c	1.03 s	2.45 s	2.39 s	12.48 s	14.02 s	7.63-7.03 m					4'-CH ₃ 2.17 s

Tabla 10. Datos de ^{13}C -RMN de las *ciclohex-1-eno-carboxamidas* 3a-c.

^{13}C -RMN (δ , ppm)

	C=O	C=O	CH ₃	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	CH ₂	4'-CH ₃	C'	C''
<u>3a</u>	195.6	171.4	27.9	99.3	168.6	41.8	31.1	51.6	-	-	121.1 123.6 128.8 137.3	126.0 127.4 129.5 138.6
<u>3b</u>	194.9	172.9	28.2	98.9	168.9	40.4	30.6	51.1	47.03	-	121.0 123.4 128.7 136.5	126.8 127.9 129.9 138.7
<u>3c</u>	195.5	171.4	27.9	99.1	168.6	41.7	31.0	51.5	-	30.9	121.0 123.5 128.8 137.4	126.0 127.4 130.1 138.6

6 CONCLUSIONES

Luego del trabajo desarrollado, se corroboró la importancia señalada de las reacciones multicomponente en la generación de heterociclos nitrogenados, al tiempo que se intentó hacer un aporte al mejoramiento de las metodologías existentes para la síntesis de derivados 1,8-acridindiónicos.

Los modestos rendimientos obtenidos para algunas de las moléculas sintetizadas, como en el caso de **2d**, pueden ser explicados al contemplar la posibilidad de competencia existente entre las dos rutas mencionadas, ambas viables para la obtención de las 1,8-acridindionas.

A pesar de que la reacción multicomponente para generar las acridindionas originó un par de productos de forma simultánea, se logró eficazmente la separación de estos derivados. Por tanto, este interesante hecho de síntesis no antes reportado, terminó siendo una fuente que aumentó los productos finales, permitiendo evaluar el efecto del grupo bencilo en la simetría de las 1,8-acridindionas mediante RMN, al tiempo que se generaron dos grupos de derivados acridindiónicos importantes para el estudio de su actividad fluorescente a través de Fluorescencia Inducida por Láser.

La evaluación de la actividad fluorescente de los dos tipos de derivados acridindiónicos obtenidos, reveló la importancia que tiene la presencia del grupo bencilo sobre el átomo de nitrógeno en dicha propiedad.

7 RECOMENDACIONES

Se recomienda un estudio minucioso de las condiciones de reacción en la síntesis de las 1,8-acridindionas, para tener mayor claridad sobre qué factores son los que más influyen y favorecen la formación de los derivados N-bencilados.

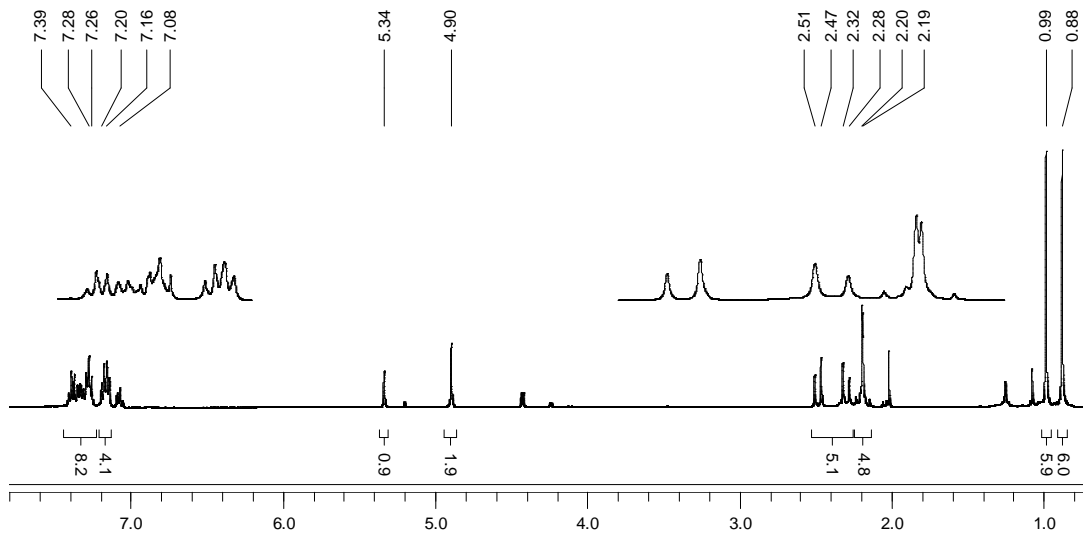
Dado los buenos resultados preliminares encontrados en esta investigación sobre la evaluación de las acridindionas como posibles colorantes láser, donde la naturaleza del N-sustituyente generó interesantes consecuencias sobre las propiedades fluorescentes de las moléculas, se recomienda continuar la evaluación con la serie N-Bn completa. Además, se recomienda evaluar el efecto del sustituyente en la posición 9 sobre la propiedad fluorescente de este tipo de derivado acridindiónico.

La síntesis de los derivados *carboxamidínicos 2-amino-sustituidos* **3** a través de la metodología empleada en este trabajo no fue la más apropiada, por lo cual se recomienda estudiar otras condiciones experimentales que permitan acceder a un número más representativo de estos interesantes compuestos.

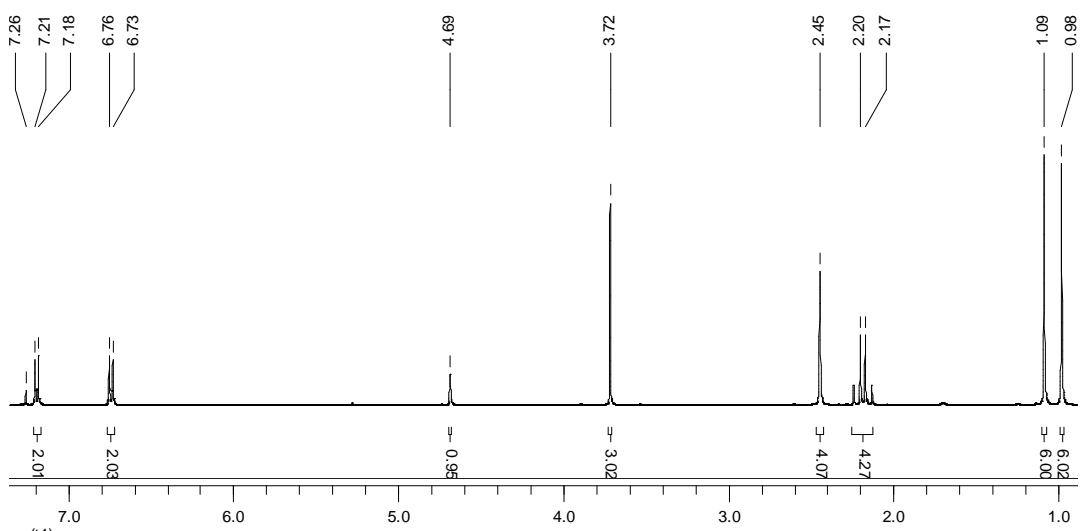
8 ANEXOS

Espectros de RMN

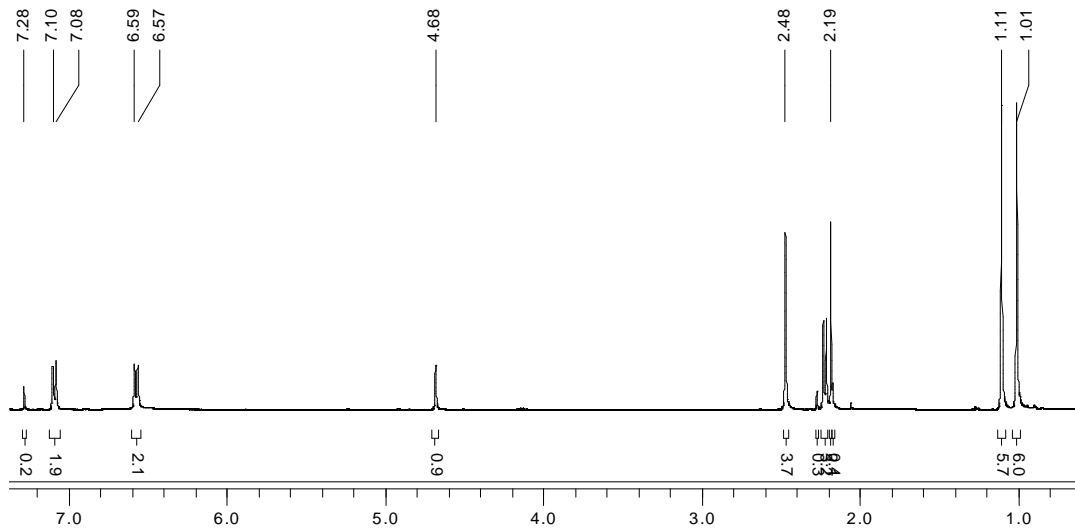
Anexo 3-1A-1. Espectro de ^1H -RMN de 10-Bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (**1a**).



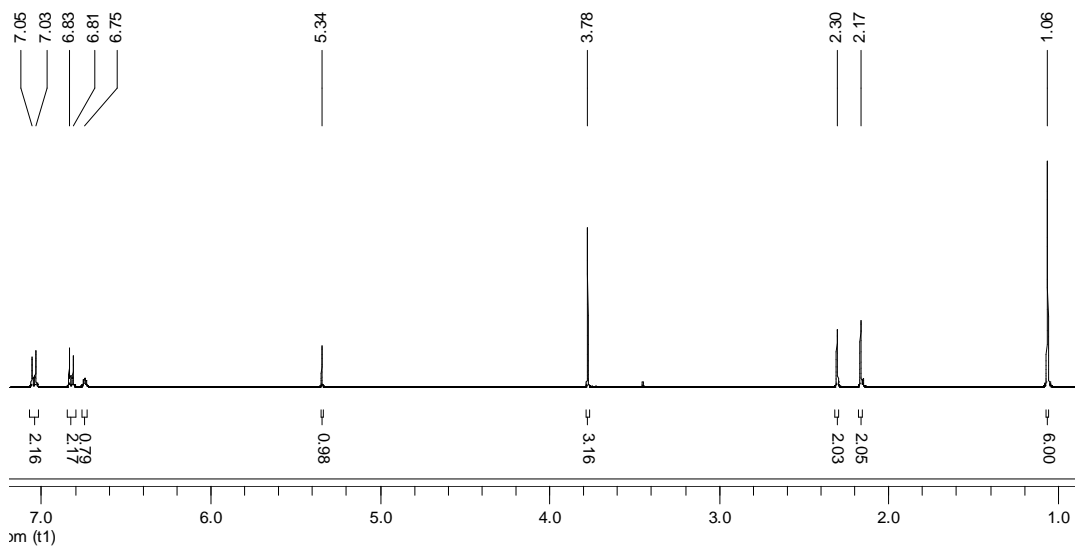
Anexo 4-1G-1. Espectro de ^1H -RMN de 9-(4-metoxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (**1g**).



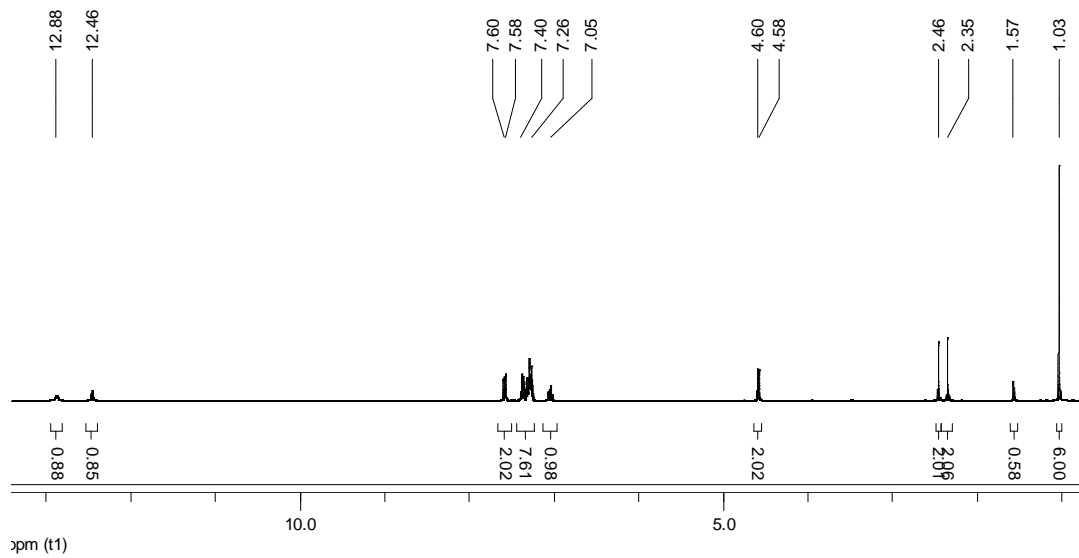
Anexo 5-1H-1. Espectro de ^1H -RMN de 9-(4-Hidroxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (**1h**).



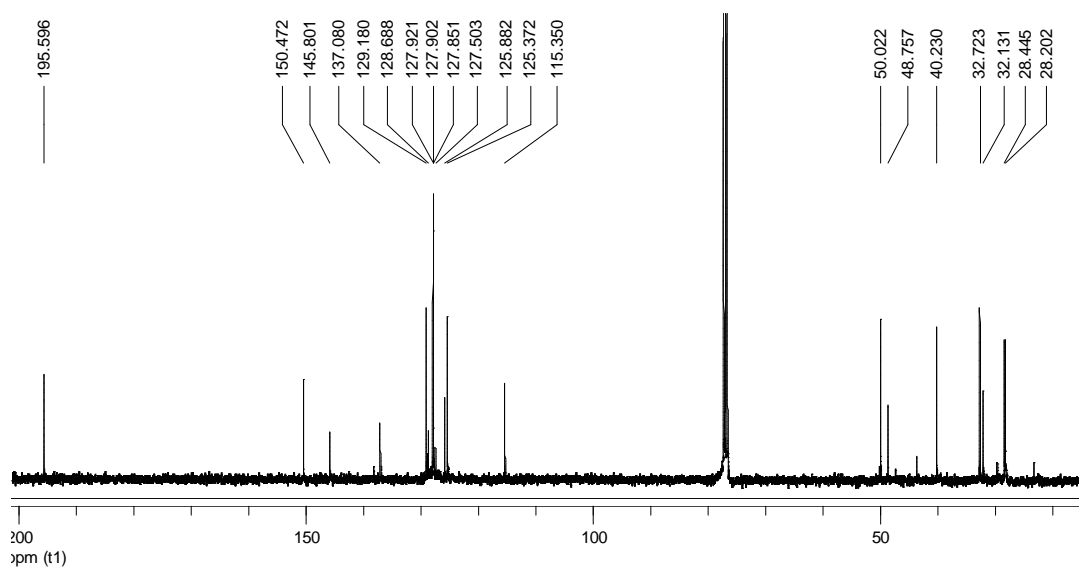
Anexo 6-2E-1. Espectro de ^1H -RMN de 3-(4-metoxifenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (**2e**).



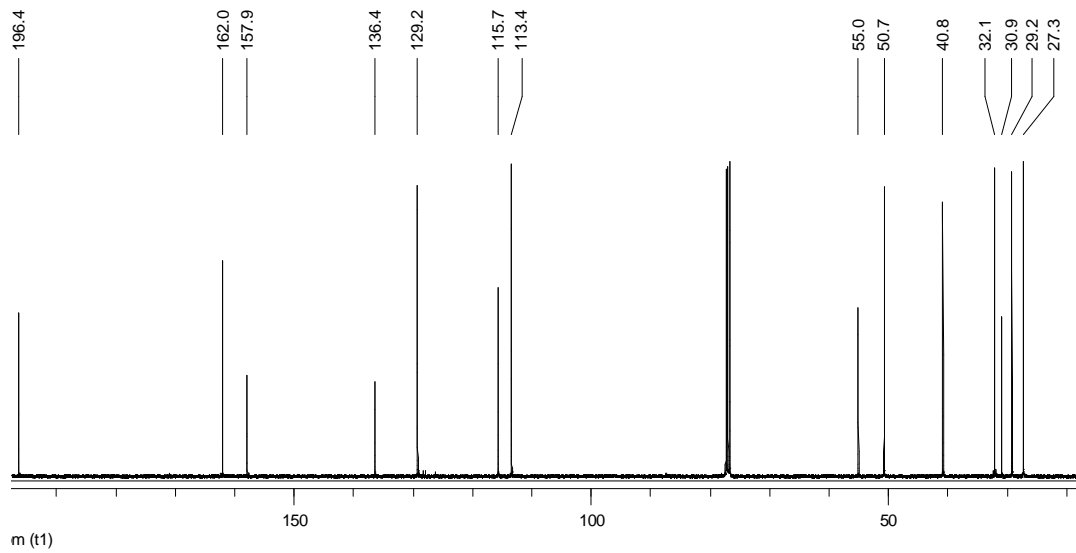
Anexo 7-3B-1. Espectro de ^1H -RMN de 2-Bencilamino-4,4-dimetil-6-oxo-ciclohex-1-en-N-fenilcarboxamida (**3b**).



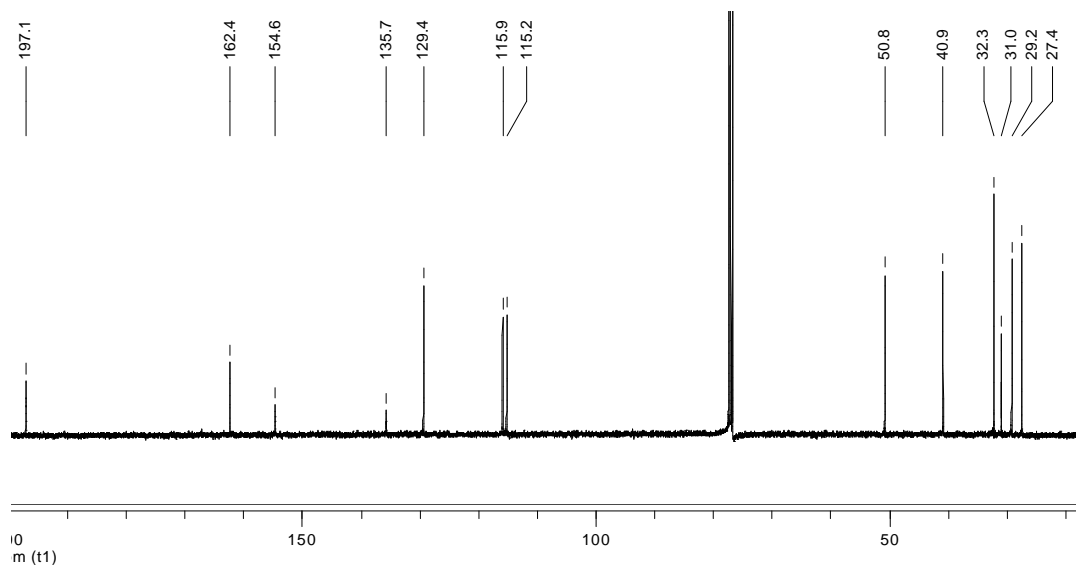
Anexo 8-1A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de 10-Bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecacahidroacridin-1,8-diona (**1a**).



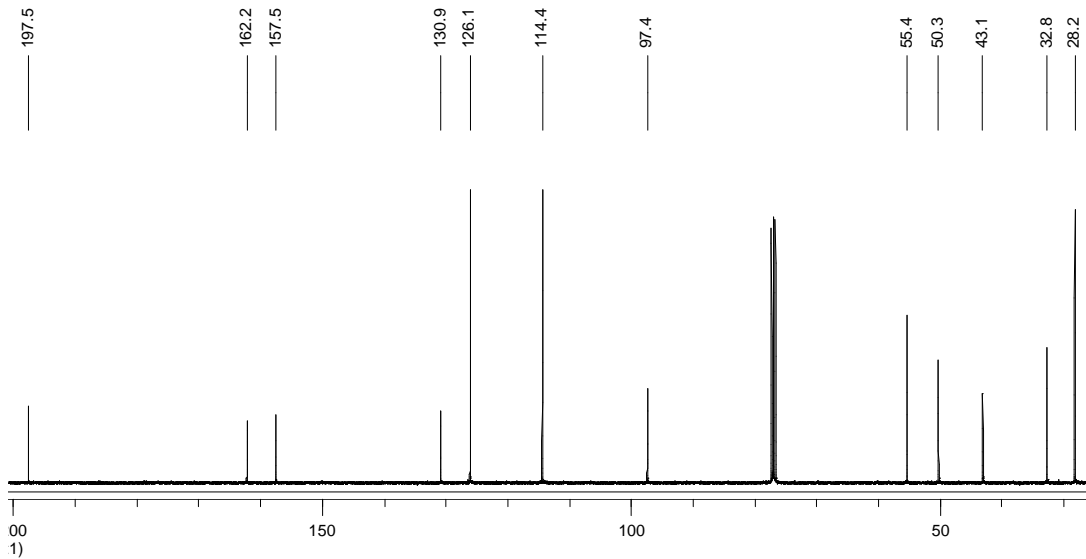
Anexo 9-1G-2. Espectro de ^{13}C -RMN de 9-(4-metoxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (**1g**).



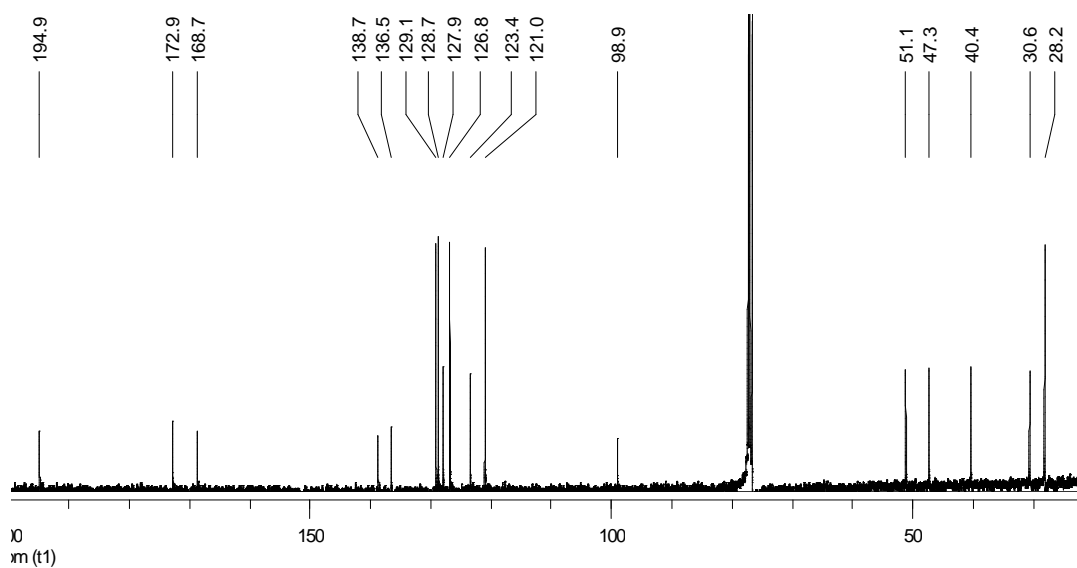
Anexo 10-1H-2. Espectro de ^{13}C -RMN de 9-(4-Hidroxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (**1h**).



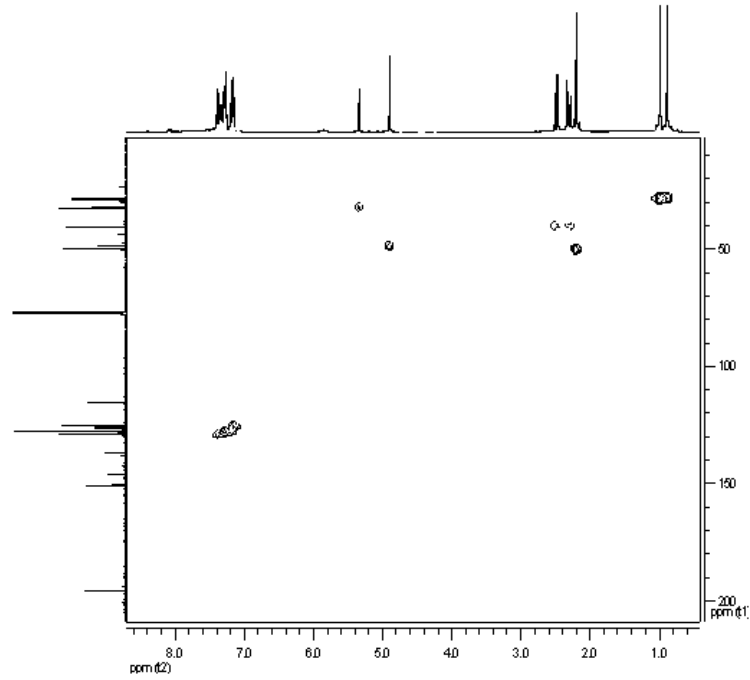
Anexo 11-2E-2. Espectro de ^{13}C -RMN de 3-(4-metoxifenilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (**2e**).



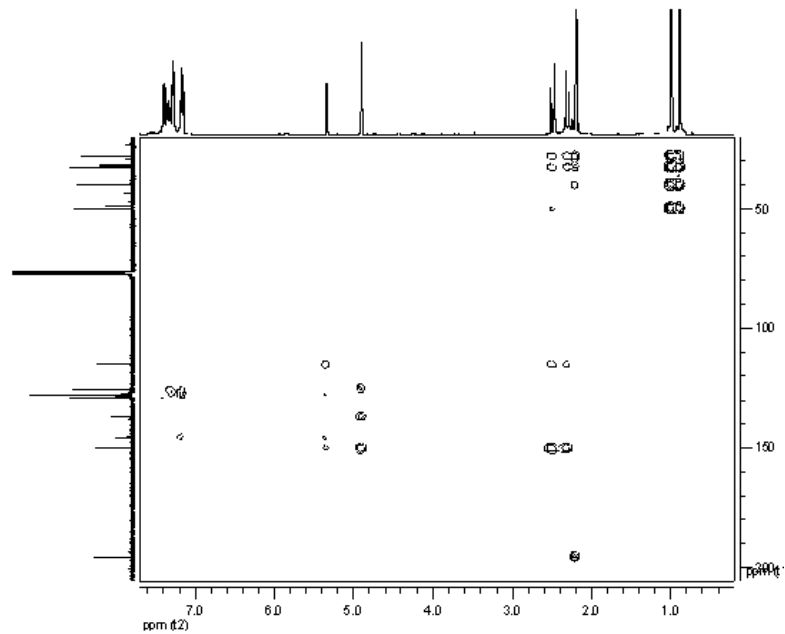
Anexo 12-3B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de 2-Bencilamino-4,4-dimetil-6-oxo-ciclohex-1-en-N-fenilcarboxamida (**3b**).



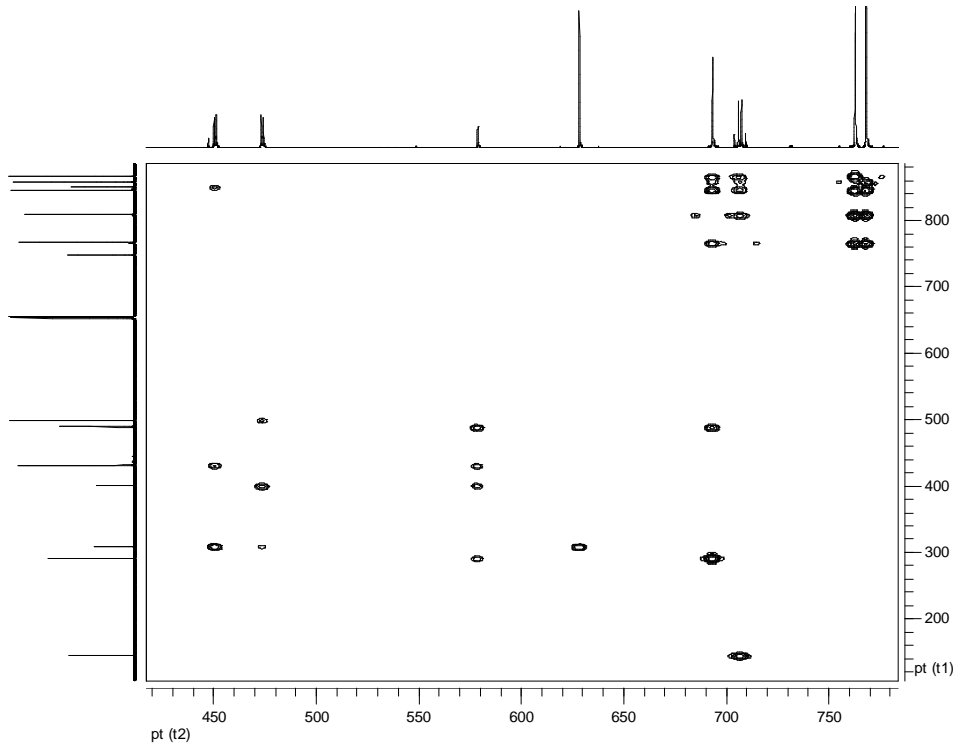
Anexo 13-1A-3. Espectro de HMQC de *10-Bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1a)*.



Anexo 14-1A-4. Espectro de HMBC de *10-Bencil-9-fenil-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1a)*.



Anexo 15-1G-4. Espectro de HMBC de 9-(4-metoxifenil)-3,3,6,6-tetrametildecahidroacridin-1,8-diona (1g).



9 REFERENCIAS

-
- ¹ CREMLYN, R. J.; OSBORNE, A. G, and WARMSLEY, J. F. "NMR Spectral Studies of Dimedone-Aldehyde Adducts Part 1. ¹H and ¹³C NMR Spectral Studies of Dimedone". En: *Spectrochimica Acta Part A* Vol. 52 (1996); p. 1423-1432.
- ² YARIM, M. *et al.* "Synthesis and In Vitro Calcium Antagonist Activity of 4-Aryl-7,7-Dimethyl/1,7,7-Trimethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydroquinazoline-2,5-Dione Derivatives". En: *Il Farmaco*. Vol. 58 (2003); p. 17- 24.
- ³KIDWAI, M. *et al.* "Synthesis of 4-Aryl-7,7-Dimethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydroquinazoline-2-One/Thione-5-One Derivatives and Evaluation as Antibacterials". En: *Eur. J. Med. Chem.* Vol 40 (2005); p. 816–819.
- ⁴ KOZLOV, N. G. and KADUTSKII, A. P. "A Novel Three-Component Reaction of Anilines, Formaldehyde and Dimedone: Simple Synthesis of Spirosubstituted Piperidines". En: *Tetrahedron Lett.* doi:10.1016/j.tetlet.2008.04.160.
- ⁵ BAILEY, D. M. *et al.* "1-(Dichloroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol Esters. New Potent Antiamebic Agents". En: *J. Med. Chem.* Vol. 22, No. 5 (1979); p. 599-601.
- ⁶ SHCHEKOTIKHIN, Y. M. *et al.* "Synthesis and Antimicrobial Activity of Substituted 1,8-Dioxodecahydroacridines". En: *Pharma. Chem. J.* Vol. 35 (2001); p. 206-208.
- ⁷ GRASSO, S. *et al.* "Synthesis and Anticonvulsant Activity of Novel and Potent 6,7-Methylenedioxyphthalazin-1(2H)-one". En:*J. Med. Chem.* Vol. 43 (2000); p. 2851-2859.
- ⁸ SHATERIAN, H. R.; GHASHANG, M. and FEYZI, M. "Silica Sulfuric Acid as an Efficient Catalyst for the Preparation of 2H-Indazolo[2,1-B]Phthalazine-Triones". En: *Appl. Catal. A: Gen.* doi.org/ 10.1016/j.apcata. 2008.04.032.
- ⁹ KUMAR, S. *et al.* "An Efficient, Catalyst- and Solvent-Free, Four-Component, and One-Pot Synthesis of Polyhydroquinolines on Grinding". En: *Tetrahedron* Vol. 64 (2008); p. 536-542.

-
- ¹⁰ KUMAR, A. and MAURYA, R. A. "Bakers' Yeast Catalyzed Synthesis of Polyhydroquinoline Derivatives Via an Unsymmetrical Hantzsch Reaction". En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 48 (2007); p. 3887–3890.
- ¹¹ BUDRIESI, R. "Imidazo[2,1-*b*]thiazole System: A Scaffold Endowing Dihydropyridines with Selective Cardiodepressant Activity". En: *J. Med. Chem.* Vol. 51 (2008); p. 1592-1600.
- ¹² RACHEVA, N. L. and MASLIVETS, A. N. "Spiro Heterocyclization of Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-trione with Dimedone". En: *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 43 No. 1 (2007); p. 158-159.
- ¹³ BANNIKOVA, Y. N. and MASLIVETS, A. N. "Double Spiro-bisheterocyclization of 5-Methoxycarbonyl-2,3-dihydro-2,3-pyrroledione by Treatment with N-aryl-substituted Dimedone Imine". En: *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 42 No. 5 (2006); p. 772-773.
- ¹⁴ STRAKOV, A. Y. *et al.* "Dibenzodiazepines in Reactions of 2-Acetyldimedone with 3,4-Diaminobenzophenone". En: *Chem. Heterocycl. Compd.* Vol. 33, No. 3 (1997); p. 321-332.
- ¹⁵ KESTEN, S. J. *et al.* "Synthesis and Antimalarial Properties of 1-Imino Derivatives of 7-Chloro-3-substituted-3,4-dihydro-1,9(2*H*,10*H*)-acridinediones and Related Structures". En: *J. Med. Chem.* Vol. 35 (1992); p. 3429-3447.
- ¹⁶ CAPPS, D. B. *et al.* "2-(Aminoalkyl)-5-nitropyrazolo[3,4,5-*k*]acridines, A New Class of Anticancer Agents". En: *J. Med. Chem.* Vol. 35 (1992); p. 4770-4778.
- ¹⁷ SHANMUGASUNDARAM, P.; PRABAHAR, K. J. and RAMAKRISHNAN, V. T. "A New Class of Laser Dyes from Acridinedione Derivatives". En: *J. Heterocycl. Chem.* Vol. 30 (1993); p. 1003-1007.
- ¹⁸ SHANMUGASUNDARAM, P. *et al.* "Synthesis of Acridinedione Derivatives as Laser Dyes". En: *Heteroatom. Chem.* Vol 7 (1996); p. 17-22.
- ¹⁹ NIKOLAEVA, T. G. *et al.* "Peculiarities of Formation of Decahydroacridine-1,8-Diones on the Basis of 1,3-Dioxocyclohexane Compounds in Various Media". En: *Chem. Heterocycl. Compd.* Vol. 36 (2000); p. 403-409.
- ²⁰ SHCHEKOTIKHIN, Y. M. *et al.* "Synthesis of 9-R¹-10-R-1,8-Dioxodecahydroacridines and Dioximes Based on Them". En: *Chem. Heterocycl. Compd.* Vol. 37 (2001); p. 1228-1233.

-
- ²¹ WANG, G. and MIAO, C. "Environmentally Benign OnePot Multi-Component Approaches to the Synthesis of Novel Unsymmetrical 4-Arylacridinediones". En: *Green Chem.* Vol. 8 (2006); p. 1080-1085.
- ²² TU, S. *et al.* "A Multi-Component Reaction for the Synthesis of N-Substituted Furo[3,4-*b*]Quinoline Derivatives Under Microwave Irradiation". En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 47 (2006); p. 6521–6525.
- ²³ AHLUWALIA, V. K. *et al.* "One-Pot Facile Synthesis of Some New 9,10-Dihydroacridine Derivatives". En: *Indian Journal of Chemistry, Section B: (Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry)* 35B Vol. 11 (1996); p. 1211-1213.
- ²⁴ CHEBANOV, V. A. *et al.* "Synthesis and Rotamerism of 9,10-Diaryl-Substituted 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydroacridine-1,8-diones". En: *Chem. Heterocycl. Compd.* Vol. 40 (2004); p. 475-480.
- ²⁵ JIN, T.-S *et al.* "One-Pot Clean Synthesis of 1,8-Dioxo-decahydroacridines Catalyzed by p-Dodecylbenzenesulfonic Acid in Aqueous Media". En: *Synthesis* Vol. 12 (2004); p. 2001-2005.
- ²⁶ LIU, Q.; TANG, Z. and DU, X. "9-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-10-(4-chlorophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7-tetrahydroacridine-1,8(2*H*,5*H*,9*H*,10*H*)-dione". En: *Acta Cryst.* E63, o 3924 (2007).
- ²⁷ TU, S. *et al.* "A Convenient Synthesis of 9-Aryl-3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-Diones Under Microwave Irradiation Without Solvent". En: *Synt. Commun.* Vol. 32 (2002); p. 2181-2185.
- ²⁸ DZVINCHUK, I. B. and TOLMACHEVA, N. A. "Cyclocondensation and Aromatization During Reaction of Dimedone, p-Dimethylaminobenzaldehyde, and Ammonium Acetate". En: *Chem. Heterocycl. Compd.* Vol. 37 (2001); p. 506-508.
- ²⁹ SHI, D.-Q. *et al.* "One-pot Synthesis of N-Hydroxylacridine Derivatives in Water". En: *Chin. J. Chem.* Vol. 23 (2005); p. 1223-1227.
- ³⁰ TU, S. *et al.* "One-Pot Synthesis of a Novel Compound N-Hydroxydecahydroacridine Under Microwave Irradiation". En: *J. Heterocycl. Chem.* Vol 41, No 5 (2004); p. 767-770.
- ³¹ TU, S. *et al.* "A Novel Cascade Reaction of Aryl Aldoxime with Dimedone Under Microwave Irradiation: The Synthesis of N-Hydroxylacridine". En: *Synlett.* Vol. 2 (2004); p. 255-258.
- ³² TU, S. *et al.* "A Novel Reaction of Aldeoxime with Dimedone Under Microwave Irradiation". En: *Synt. Commun.* Vol. 34 (2004); p. 1289–1294.

-
- ³³ KIDWAI, M. and RASTOGI, S. "Solvent-Free Neat Synthetic Route to Tetrahydroacridinones". En: *Heteroatom Chem.* Vol. 16, No 2 (2005); p. 138-141.
- ³⁴ KUANG, R. *et al.* "Discovery of a highly Potent Series of Oxazole-Based Phosphodiesterase 4 Inhibitors". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 17 (2007); p. 5150-5154.
- ³⁵ LEE, K. Y. *et al.* "Design and Synthesis of Calpain Inhibitory 6-Pyridone 2-Carboxamide Derivatives". En: *Eur. J. Med. Chem.* (2008), doi:10.1016/j.ejmech.2008.02.023.
- ³⁶ KORYAKOVA, A. G. *et al.* "Novel Aryl and Heteroaryl Substituted *N*-[3-(4-Phenylpiperazin-1-yl)Propyl]-1,2,4-Oxadiazole-5-Carboxamides as Selective GSK-3 Inhibitors". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 18 (2008); p. 3661-3666.
- ³⁷ DOLEZAL, M. *et al.* "Synthesis and Antimycobacterial Evaluation of Substituted Pyrazinecarboxamides". En: *Eur. J. Med. Chem.* Vol 43 (2008); p. 1105-1113.
- ³⁸ ZANATTA, N. *et al.* "Synthesis, Antimicrobial Activity, and QSAR Studies of Furan-3-Carboxamides". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 15 (2007); p. 1947-1958.
- ³⁹ U. S. Patent 3720711.
- ⁴⁰ SOHÁR, P. *et al.* "Preparation and Structure of Pyrrolo- and Isoindoloquinazolinones". En: *Journal of Molecular Structure* Vol. 694 (2004); p. 139-147.
- ⁴¹ LEE, D.N. *et al.* "Steric Effect on Construction of Cu(II) Complexes with Pyridine Carboxamide Ligands". En: *J. Mol. Struct.* (2007) doi:10.1016/j.molstruc.2007.10.006.
- ⁴² BATEMAN, L.; BREEDEN, S.W. and O'LEARY, P. "New Chiral Diamide Ligands: Synthesis and Application in Allylic Alkylation". En: *Tetrahedron: Asymmetry* Vol. 19 (2008); p. 391-396.
- ⁴³ MORRISON, R.T. and BOYD, R. N. En: *Química Orgánica*, 5^o ed.; Pearson Education: Mexico, 1998. p. 1054-1056.
- ⁴⁴ LU, S. P. and LEWIN, A. H. "Enamine/Imine Tautomerism in α,β -Unsaturated- α -Amino Acids". En: *Tetrahedron* Vol. 54 (1998); p. 15097-15104.
- ⁴⁵ PALMER, A. M. *et al.* "Preparation of Tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolines and Their Use as Inhibitors of Gastric Acid Secretion". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 15 (2007); p. 7647-7660.

-
- ⁴⁶ RACHEVA, N. L. and MASLIVETS, A. N. "Spiro Recyclization of Pirrolo[2,1-c]benzoxazine-1,2,4-triones by the Action of Acyclic Enamines". En: *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 42 No 3 (2006); p. 451-452.
- ⁴⁷ PANNEERSELVAM, P. *et al.* "Synthesis of Schiff Bases of 4-(4-Aminophenyl)-morpholine as Potential Antimicrobial Agents". En: *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 40 (2005); p. 225-229.
- ⁴⁸ VICINI, P. *et al.* "Synthesis and Biological Evaluation of Benzo[d]isothiazole, Benzothiazole and Thiazole Schiff Bases". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol.11 (2003); p. 4785-4789.
- ⁴⁹ XIAO, Z.-P. *et al.* "Enamines as Novel Antibacterials and Their Structure-activity Relationships". En: *Eur. J. Med. Chem.* (2007), doi:10.1016/j.ejmech.2007.11.026.
- ⁵⁰ SERRON, S.A. *et al.* "Synthesis, Characterization, and Catalytic Behavior of Ruthenium(II) Schiff Base Complexes". En: *Organometallics* Vol.16 (1997); p. 5120-5123.
- ⁵¹ BÖTTCHER, A. *et al.* "Spectroscopy and Electrochemistry of Cobalt(III) Schiff Base Complexes". En: *Inorganic Chemistry* Vol. 36 (1997); p. 2498-2504.
- ⁵² AHMEDOVA, A. *et al.* "X-Ray and EPR Study on Copper(II) Complexes With an Enamine Ligand". En: *Central European Journal of Chemistry* Vol. 3 No 1 (2005); p. 146-156.
- ⁵³ SRIVIDYA, N. *et al.* "Synthesis, Characterization, and Electrochemistry of Some Acridine-1,8-dione Dyes". En: *J. Org. Chem.* Vol. 61 (1996); p. 5083-5089.
- ⁵⁴ DESENKO, S. M. *et al.* "Imine-Enamine Tautomerism of Dihydroazolopyrimidines. 6.*Synthesis and Tautomerism of Thienyl Derivatives of Dihydro-1,2,4-Triazolo [1,5-a]Pyrimidines". En: *Chemistry. Heterocyclic Compounds.* Vol.35, No. 5 (1999); p.608-612.
- ⁵⁵ CREWS, P.; RODRÍGUEZ, J. and JASPORS, M. En: *Organic Structure Analysis.* Oxford University Press, 1998. p. 40-43, 111-115.