



Universidad Austral de Chile

Facultad de Ciencias

Profesor Patrocinante: **Dr. Gabriel Vallejos**

Instituto: Cs. Químicas

Facultad: Ciencias

Profesor Informante: **Dr. Carlos Bustos**

Instituto: Cs. Químicas

Facultad: Ciencias

Profesor Informante: **Dr. Marcelo Muñoz**

Instituto: Cs. Químicas

Facultad: Ciencias

**USO DE UNA CICLOADICIÓN IMINO DIELS-ALDER EN
LA SÍNTESIS DE UN GRUPO DE
ISOXAZOLILTETRAHIDROQUINOLINAS**

Tesis de Grado presentada como
parte de los requisitos para optar al
grado de *Licenciado en
Bioquímica* y Título Profesional de
Bioquímico

ROBINSON LEONARDO ÁLVAREZ TORRES

VALDIVIA – CHILE

2014

Dedico este trabajo a quienes tanto me esperaron
Y a mí por no defraudarlos
(Eso creo)

Agradecimientos

A mi profesor, Gabriel Vallejos Contreras, quien no se vistió como un doctor en mi presencia, sino como algo más, un maestro y compañero. Sin su apoyo, no solo esta tesis, sino mi formación personal y académica estaría incompleta.

Al Dr. Carlos Bustos F., por sus charlas y generosidad, dignas de ser escritas algún día.

Al Dr. Marcelo Muñoz, por enseñarme en mi Proyecto de Tesis, la diferencia entre trabajo científico y relato.

A mis padres, Juana Torres y Robinson, por su apoyo irrestricto y quizás no tan merecido hacia mí. A mi abuela Dina, por no rendirse y confiar ciegamente en mi persona. A mis hermanas y hermano, por existir y estar presentes aún en mi vida.

A mis amigos que llegaron y nunca se fueron de mi vida y corazón, en especial a mis compañeras Bárbara Catalán y Carla González, por aparecer en el momento preciso y estar siempre cuando lo necesité.

A mis compañeros de laboratorio, Vicky por tener tan buena mano y hacer de mi mucho mejor de lo que fuí. Mauricio “el elegido” por sus apariciones fantasmas que siempre fueron oportunas. Andrés y Solange, por ser parte del buque en esta etapa tan importante de mi vida. A todo el resto que de una u otra forma me ayudaron a cumplir esta tarea.

Y a Victor Collao, Cristian Jurgens, Fernando Hinojosa, Paulina Altamirano, Gerardo Sáez, Omar Mansilla, etc., etc., por hacerme sentir acompañado siempre.

Finalmente y de manera muy importante a Don Luis Astudillo (Q.E.P.D.), por su generoso apoyo, no sólo en cuanto el proyecto FONDECYT N° 1100481, del cual fui parte. Sino por su trato cordial y amistoso, sin olvidar la oportunidad que me dio de presentar mi trabajo en un Congreso.

A todos, los nombrados y no nombrados que aún forman parte de mi vida.

Índice General

1.	Resumen	1
1.1	Abstract	2
2.	Introducción	3
2.1	Estado del arte	3
2.2	Hipótesis de trabajo	25
2.3	Objetivo de trabajo	25
2.3.1	Objetivos específicos	25
3.	Sección Experimental	26
3.1	Materiales	26
3.1.1	Material Fungible	26
3.1.2	Químicos	27
3.1.3	Instrumental	27
3.2	Síntesis de isoxazoliltetrahydroquinolinas	28
3.2.1	Procedimiento general	28
4.	Resultados	29
4.1	Resultados Generales	29
4.1.1	Puntos de fusión y rendimiento	36
4.1.2	Espectroscopía Infrarrojo	38
4.1.3	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de RMN ¹H de los compuestos 1 a 5	41
4.1.4	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ¹³C RMN de los	46

isoxazoles 1 a 5		
4.2.	Resultados Específicos	50
4.2.1	Síntesis de análogos de 1-[2-(5-metilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il]-pirrolidin-2-ona	50
4.2.2	Síntesis de análogos 1-[2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il]-pirrolidin-2-ona.	67
5.	Discusión	86
5.1	Síntesis y caracterización espectroscópica de los productos finales de (1)-(5).	86
5.2	Conclusiones	92
6.	Bibliografía	93

Índice de Figuras

Figura 1:	Estructura del 1-azanaftaleno (quinolina).	4
Figura 2:	Estructura de la quinina, (1 <i>R</i>)-(6-metoxiquinolin-4-il)(5-vinilquinuclidin- 2-il)metanol.	5
Figura 3:	Estructura de la 4-metil-2-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.	7
Figura 4:	Estructura del anillo isoxazólico y la numeración de su átomos.	8
Figura 5:	Estructura del sulfametoxazol (4-amino- <i>N</i> -(5-metilisoxazol-3-il)-bencenosulfonamida). Importante antibiótico con estructura isoxazolica.	9
Figura 6:	Estructura de la leflunomida (5-metil- <i>N</i> -[4-(trifluorometil)fenil]-isoxazol-4-carboxamida). Fármaco que frena la actividad inmunológica, ampliamente utilizado en artritis reumatoidea.	10
Figura 7:	Estructura de análogos de isoxazoles, sintetizados con buenos resultados como fungicidas.	12
Figura 8:	3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin-3-il]-piridina. Potenciador de fungicidas, patentado por BASF.	13
Figura 9:	Estructura molecular del Boscalid. 2-Cloro- <i>N</i> -(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)nicotinamida. Fungicida de elección para el tratamiento de <i>Botrytis cinérea</i> en vides.	14
Figura 10:	5-nitroquinolin-8-il isoxazol-3-carboxilato. Fungicida con buen resultado de inhibición sobre <i>Botritis cinerea</i> comparado a otros	16

compuestos comúnmente usados.

Figura 11:	Reacción de imino Diels-Alder.	18
Figura 12:	Diagrama de los orbitales moleculares frontera para la reacción de Diels-Alder.	19
Figura 13:	Síntesis en un paso de tetrahydroquinolinas.	21
Figura 14:	Síntesis en un paso de 2-aril-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas.	22
Figura 15:	Estrategia retrosintética para la obtención de isoxazoliltetrahydroquinolinas.	24
Figura 16:	Síntesis en un paso de isoxazoliltetrahydroquinolinas.	30
Figura 17:	Espectro de ^1H RMN a 400 MHz en CDCl_3 de 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (2).	51
Figura 18:	Espectro de ^{13}C RMN a 101 MHz en CDCl_3 de 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (2).	54
Figura 19:	Espectro DEPT 135 de 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (2).	57
Figura 20:	Espectro bi-dimensional HMQC 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (2).	59
Figura 21:	Espectro bi-dimensional HMBC 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (2).	61
Figura 22:	Espectro de IR-TF 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (2).	63
Figura 23:	Espectro de masas ESI-TOF 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (2).	66

- Figura 24:** Espectro de ^1H RMN a 400 MHz en CDCl_3 de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**). **68**
- Figura 25:** Espectro de ^{13}C RMN a 101 MHz en CDCl_3 de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**). **72**
- Figura 26:** Espectro DEPT de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**). **76**
- Figura 27:** Espectro bi-dimensional HMQC 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**). **78**
- Figura 28:** Espectro bi-dimensional HMBC 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**). **80**
- Figura 29:** Espectro de IR-TF 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**). **82**
- Figura 30:** Espectro de masas ESI-TOF 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**). **85**
- Figura 31:** Ángulos dihédricos del *trans* 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona. **90**

Índice de Tablas

Tabla I:	Resumen de reactivos ocupados y productos generados en esta tesis	34
Tabla II:	Rendimientos, puntos de fusión y análisis elemental de los compuestos (1)-(5)	37
Tabla III:	Asignación de las señales características en los espectros de IR para los productos finales	39
Tabla IV:	Asignaciones de las señales características de los espectros de RMN ^1H a 400MHz para los productos finales	42
Tabla V:	Asignaciones de las señales características de los espectros de ^{13}C RMN a 101 MHz, δ ppm para los productos finales	47
Tabla VI:	Desplazamientos químicos del espectro de ^1H RMN de 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (2)	52
Tabla VII:	Desplazamientos químicos de espectro de ^{13}C RMN de 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (2)	55
Tabla VIII:	Asignación de las señales del espectro de IR-TF de 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (2)	64
Tabla IX:	Desplazamientos químicos del espectro de ^1H RMN de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (4).	69

Tabla X:	Desplazamientos químicos de espectro de ^{13}C RMN de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (4)	73
Tabla XI:	Asignación de las señales del espectro de IR-TF de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (4).	83

1. Resumen

En este trabajo se ha preparado y caracterizado una serie de isoxazoliltetrahidroquinolinas con potencial actividad antifitopatógica. Estos compuestos fueron sintetizados mediante reacción de un 5-R-isoxazol-3-carboxaldehído, R-formula molecular, R: 5-CH₃(**1**), 5-C₆H₅(**2**), con una serie de anilinas sustituidas fórmula R-C₆H₅NH₂, para posteriormente agregar 1-vinil-2-pirrolidona, en presencia de cloruro de bismuto (III). Todas las reacciones fueron realizadas con agitación constante por 24 h, usando CH₃CN como solvente y en un medio alto en N₂ (g) para desplazar el O₂ (g). Los compuestos fueron purificados usando los métodos de cristalización y cromatografía. Luego, los productos fueron caracterizados mediante técnicas analíticas (PF y AE) y métodos espectroscópicos como IR, ¹H NMR, ¹³C NMR y experimentos de NMR bidimensionales.

1.1 Abstract

In this work we have prepared and characterized a series of isoxazolyltetrahydroquinolines with potential antiphytopathogen activity. These compounds were synthesized by the reaction from 5-R-isoxazole-3-carboxaldehyde, R-molecular formula, R: 5-CH₃ (1), 5-C₆H₅ (2), with a series of substituted anilines formula R-C₆H₅NH₂, to then add 1-vinyl-2-pyrrolidone, in the presence of bismuth chloride (III). All reactions were done with constant stirring for 24 h, using CH₃CN as a solvent and in an environment high in N₂ (g) to move the O₂ (g). The compounds were purified using crystallization and chromatographic methods. Then, the products were characterized by analytical techniques (FP and EA) and spectroscopic methods such as IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and two-dimensional NMR experiments.

2. Introducción.

2.1. Estado del Arte.

Quinolina (1-azanaftaleno) (Figura 1) es un heterociclo aromático que contiene un átomo de nitrógeno en su estructura y se caracteriza por tener un anillo bencénico fusionado a otro de piridina. Su esqueleto está presente en muchos metabolitos secundarios de plantas (Jacquemond-Collet *et al.*, 1999) y microorganismos (Omura y Nakagawa, 1981). Desde el aislamiento de quinina (Figura 2) a partir de la corteza de *Cinchona ledgeriana* en 1811 muchos otros derivados de quinolina han sido aislados o sintetizados (Kobayashi y Nagayama, 1996; Astudillo *et al.*, 2009). Los derivados de quinolina presentan acciones farmacológicas tan amplias como: antimaláricos (Kaur *et al.*, 2010), inhibidores de la DNA topisomerasa II (Ma *et al.*, 2004), restauradores de la cognición en ratas transgénicas con enfermedad de Alzheimer (Adlard *et al.*, 2008), antioxidantes (Błaszczuk y Skolimowski, 2006), antiartríticos (Graves *et al.*, 2002), para el tratamiento del lupus (Graves *et al.*, 2002) y citotóxicos sobre líneas tumorales. (Graves *et al.*, 2002)

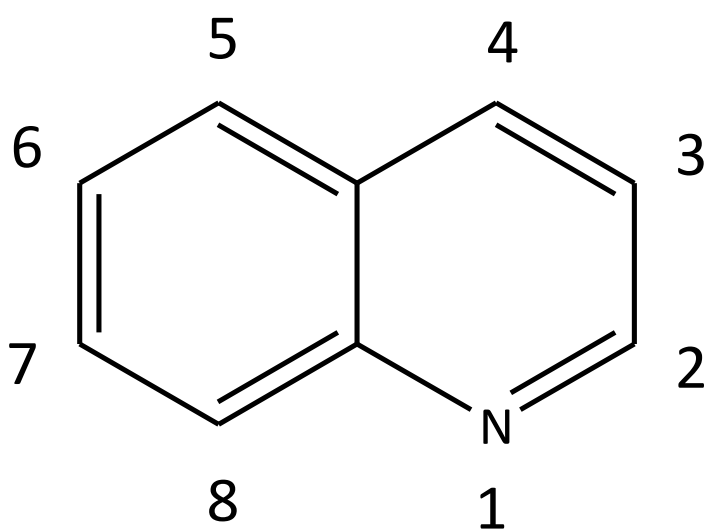


Figura 1: Estructura del 1-azanaftaleno (quinolina).

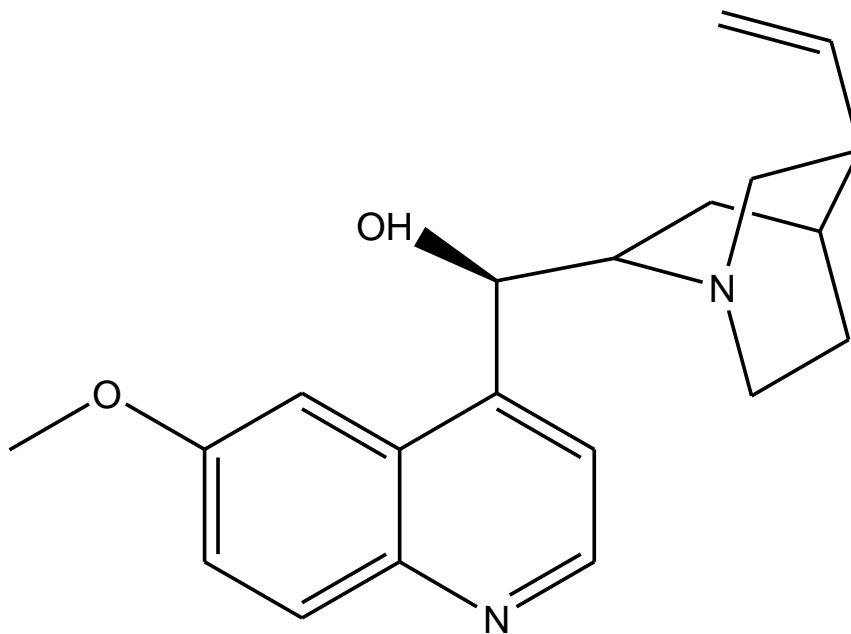


Figura 2: Estructura de la quinina, (1*R*)-(6-metoxiquinolin-4-il)(5-vinilquinuclidin-2-il)metanol.

Un sistema heterocíclico análogo a las quinolinas, pero menos estudiado que este, corresponde a las tetrahydroquinolinas, que poseen un anillo no aromático y con interesantes actividades biológicas. Se han sintetizado una serie de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas como antifúngicos, siendo uno de los más potentes el 4-metil-2-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Figura 3), con una concentración inhibitoria mínima de fungicida (MIC) frente a *Aspergillus spp.* y contra dermatófitos de 31,2 $\mu\text{g/mL}$ y 8,0 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (Mendez *et al.*, 2010).

Por otro lado, los isoxazoles (Figura 4) son heterociclos aromáticos que pertenecen a la familia de los azoles, caracterizados por presentar un átomo de oxígeno directamente unido al nitrógeno. Algunos derivados de isoxazoles son drogas importantes, como sulfametoxazol (Figura 5), un importante antibiótico usado a menudo en combinación con trimetoprima para tratamientos en la fase aguda en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Nouira *et al.*, 2010), melioidosis (Chaowagul *et al.*, 2005), toxoplasmosis ocular (Soheilian *et al.*, 2005) e infecciones por *Staphylococcus* en implantes ortopédicos (Stein *et al.*, 1998). También se encuentra la leflunomida (Figura 6) un potente inmunomodulador utilizado en la artritis reumatoide (inhibidor selectivo de la síntesis de novo de las pirimidinas, etapa crítica en la división celular de los linfocitos) (Breedveld y Dayer, 2000).

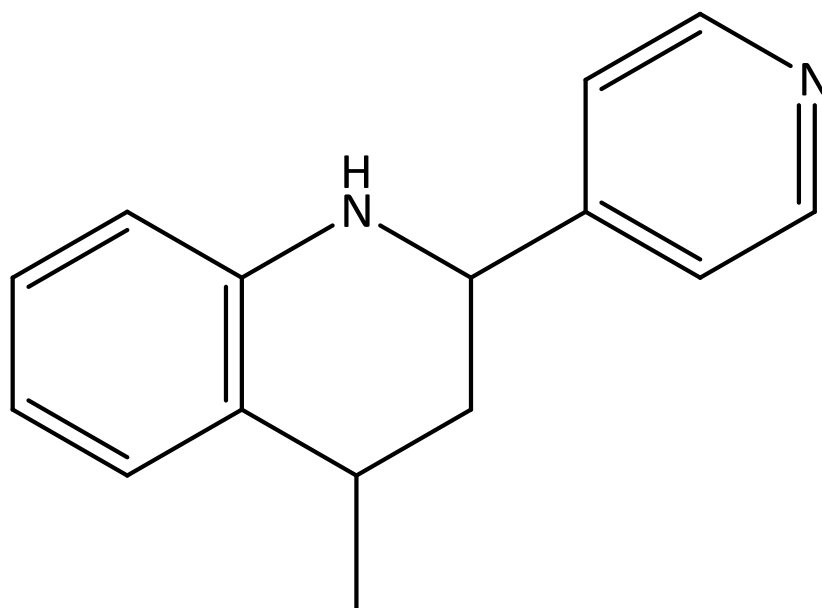


Figura 3: Estructura de la 4-metil-2-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

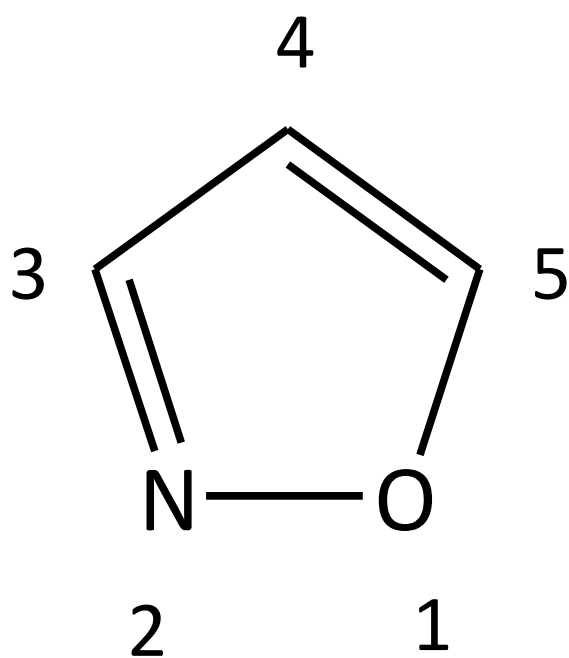


Figura 4: Estructura del anillo isoxazólico y la numeración de su átomos.

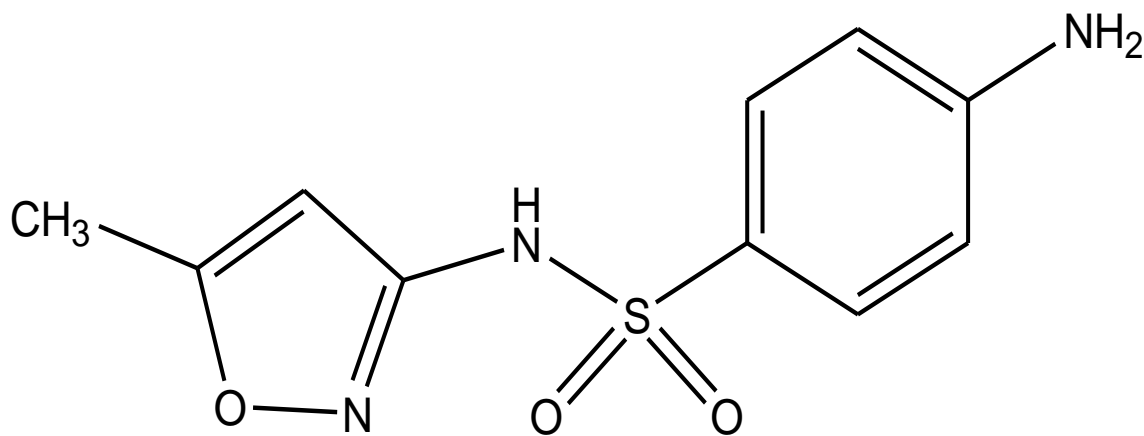


Figura 5: Estructura del sulfametoxazol (4-amino-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)-bencenosulfonamida). Importante antibiótico con estructura isoxazolica.

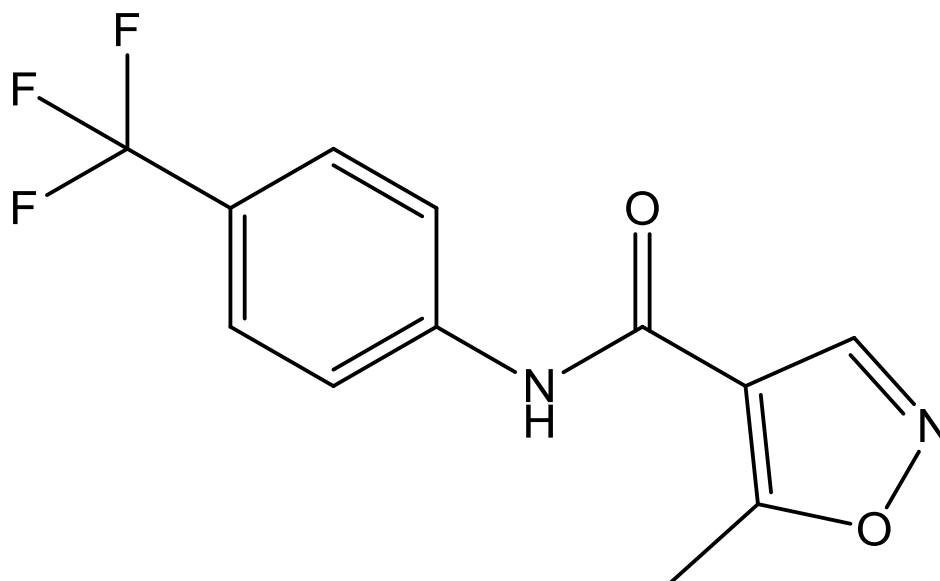


Figura 6: Estructura de la leflunomida (5-metil-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]-isoxazol-4-carboxamida). Fármaco que frena la actividad inmunológica, ampliamente utilizado en artritis reumatoidea.

Numerosas patentes se han generado en el último tiempo en base a fungicidas fitosanitarios con el sistema de anillo heterocíclico isoxazol, algunos de los compuestos de formula general mostrada en la figura 7 tienen un IC_{50} de entre 0,11 - 1,0 μM en contra de *B. cinerea*, *S. nodorum* y 0,01 – 0,1 μM en contra de *S. tritici* (Lee y Gliedt, 2006) El compuesto 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin-3-il]-piridina (Figura 8) ha sido patentado por la empresa BASF como potenciador de la actividad de fungicidas como Boscalid (Figura 9) (Geweh *et al.*, 2008).

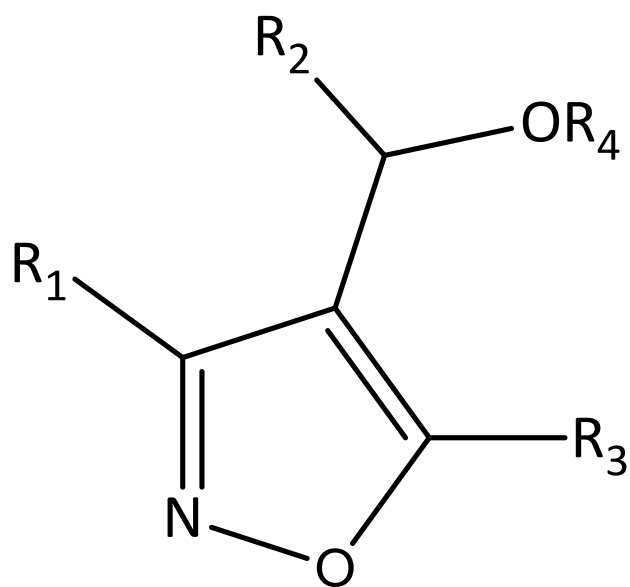


Figura 7: Estructura de análogos de isoxazoles, sintetizados con buenos resultados como fungicidas.

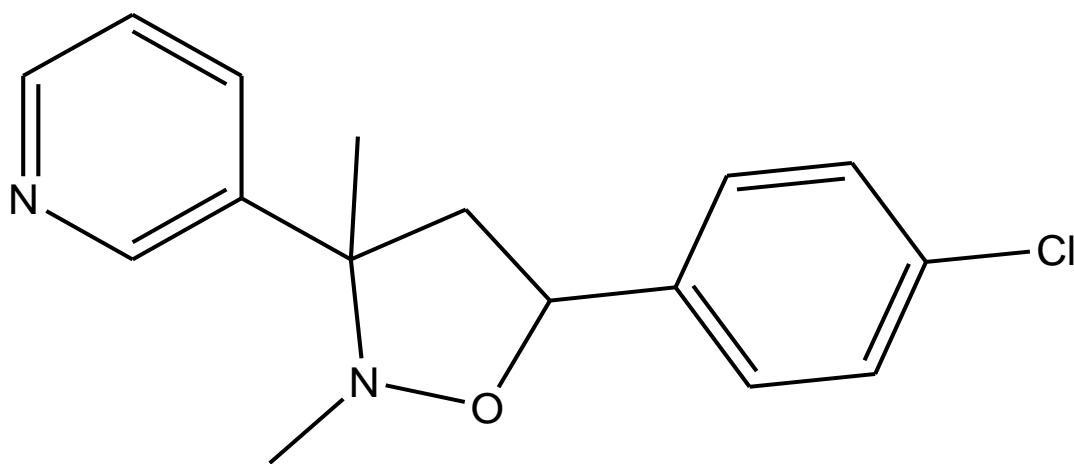


Figura 8: 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin-3-il]-piridina. Potenciador de fungicidas, patentado por BASF.

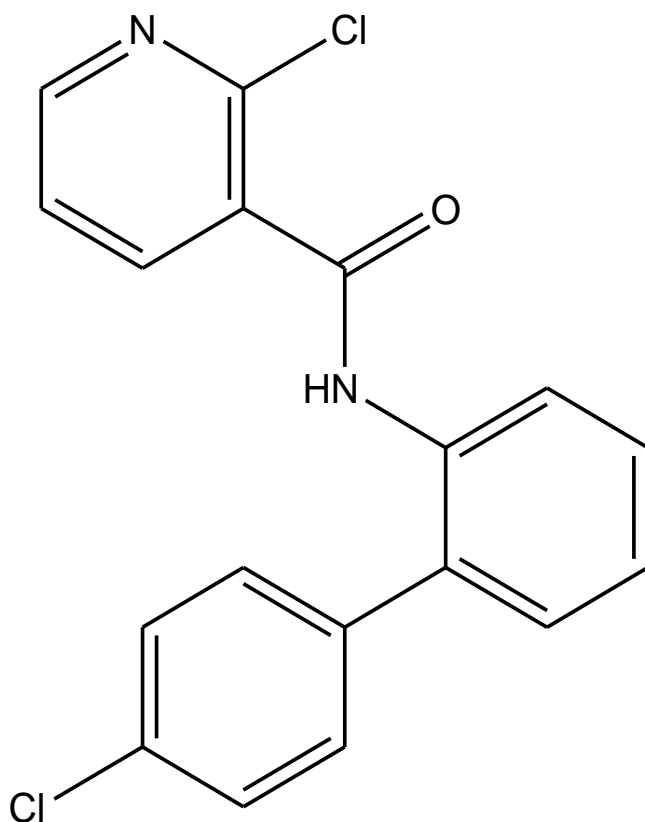


Figura 9: Estructura molecular del Boscalid. 2-Cloro-N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)nicotinamida. Fungicida de elección para el tratamiento de *Botrytis cinérea* en vides.

Los hongos fitopatógenos causan grandes pérdidas económicas en el sector frutícola y hortícola. Un hongo importante desde éste punto de vista es *Botrytis cinérea*, cuyo hospedador más característico es la vid. Chile es un país cuyo sustento económico se basa primariamente en la exportación, en el área agrícola, en particular la vitivinícola, este hongo causas millonarias pérdidas.

Resulta interesante poder unir estos dos importantes grupos químicos, farmacológicamente activos, isoxazoles y tetrahydroquinolinas, una estrategia por ahora poco explorada hasta el momento para el diseño de agentes fitosanitarios. Se ha informado sólo un trabajo donde se unen los sistemas quinolina e isoxazol (Hamprecht *et al.*, 1989). Cabe destacar que, sobre *Botritis cinerea*, el compuesto 5-nitroquinolin-8-il isoxazol-3-carboxilato (Figura 10) fue uno de los mejores inhibidores, pero sólo se entregaron valores referenciados a fungicidas conocidos (Hamprecht *et al.*, 1989). Es posible pensar, entonces que la unión de los anillos isoxazol y quinolina o tetrahydroquinolina podría generar una acción sinérgica, o por lo menos aditiva de cada sistema por separado, sobre la inhibición de hongos fitopatógenos.

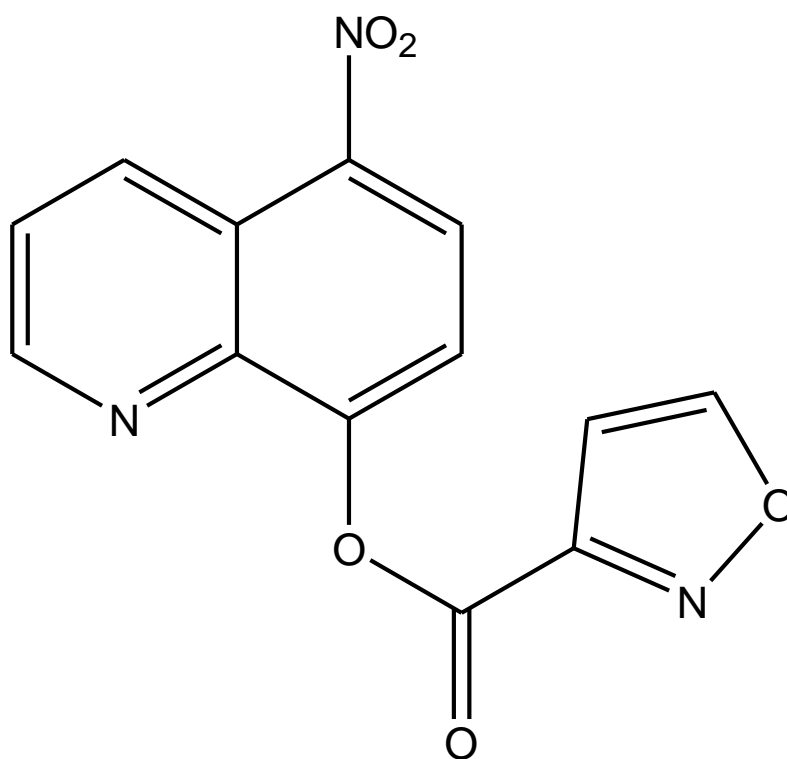


Figura 10: 5-nitroquinolin-8-il isoxazol-3-carboxilato. Fungicida con buen resultado de inhibición sobre *Botritis cinerea* comparado a otros compuestos comúnmente usados.

Para la obtención de isoxazoliltetrahydroquinolinas se propone como método de síntesis, la reacción de Diels-Alder, (Figura 11) un método para formar enlaces carbono carbono, usado ampliamente en la formación de anillos. La reacción de Diels-Alder es la adición que sufren los dienos conjugados con ciertos alquenos y alquinos, llamados dienófilos. Generalmente, es el dieno quien aporta los electrones y el dienófilo quien los recibe, lo que se denomina de demanda electrónica normal y si la situación es al revés, se llama demanda electrónica inversa, como se muestra en la figura 12. Las iminas aromáticas pueden ser empleadas en la reacción de Diels-Alder nombrándose ahora como cicloadición de imino Diels-Alder o reacción de Povarov. La imina es una base de Schiff que se obtiene fácilmente por condensación de una anilina y un aldehído (Kouznetsov *et al.*, 2007; Nicolaou *et al.*, 2002).

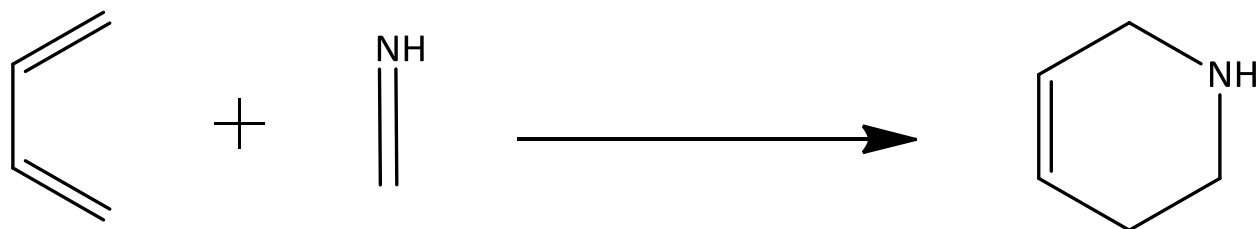


Figura 11: Reacción de imino Diels-Alder.

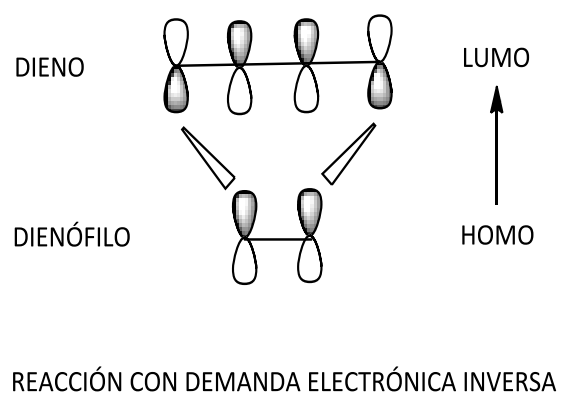
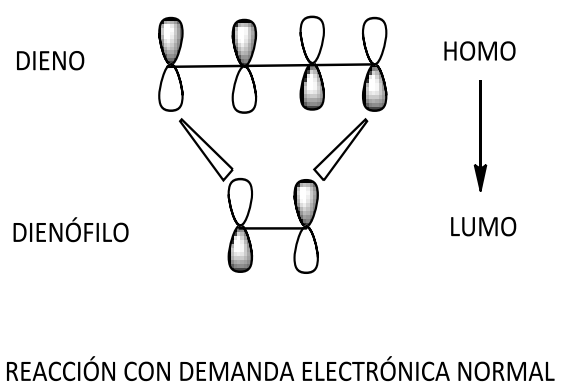


Figura 12: Diagrama de los orbitales moleculares frontera para la reacción de Diels-Alder.

Una de las características de la reacción de Diels-Alder es su estereoselectividad (Nicolaou *et al.*, 2002; Sáez, 2007; Corey, 2002), en efecto, si el dienófilo es *cis*, los sustituyentes adoptaran configuración *cis* en el producto, de este modo se puede determinar teóricamente la estructura del producto formado.

En las reacciones de cicloadición Diels-Alder se han empleado diferentes catalizadores, especial atención merecen los ácidos de Lewis, en los que además, los productos de reacción esperados conducen a una alta estereo y regio selectividad (Xia *et al.*, 2008; Jorgensen, 2000). El mecanismo de acción de la catálisis para la reacción de Diels-Alder con demanda electrónica inversa es el siguiente: La coordinación del ácido de Lewis con los electrones no enlazantes del dieno baja la energía de los orbitales frontera del dieno, lo que disminuye la diferencia energética entre el orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) del dienófilo y el orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO) del dieno. Esto favorece la interacción entre ambos orbitales y disminuye la energía del estado de transición produciéndose como resultado el aumento de la velocidad de la reacción.

A modo de ejemplo de la reacción de Povarov, se ha desarrollado la síntesis de tetrahydroquinolinas en un solo paso ocupando benzaldehído, anilina y dihidrofurano en CH_2Cl_2 utilizando como catalizador I_2 con una proporción molar del 15%, con rendimientos que van desde un 57 - 72%, (Figura 13) (Li *et al.*, 2006)

Además, se ha realizado la síntesis de tetrahydroquinolinas, uniendo en un solo paso arilaminas, benzaldehído y *N*-vinil-2-pirrolidona en CH_3CN anhidro, usando BiCl_3 como catalizador con rendimientos del 79 - 89 %, (Figura 14) (Astudillo *et al.*, 2009).

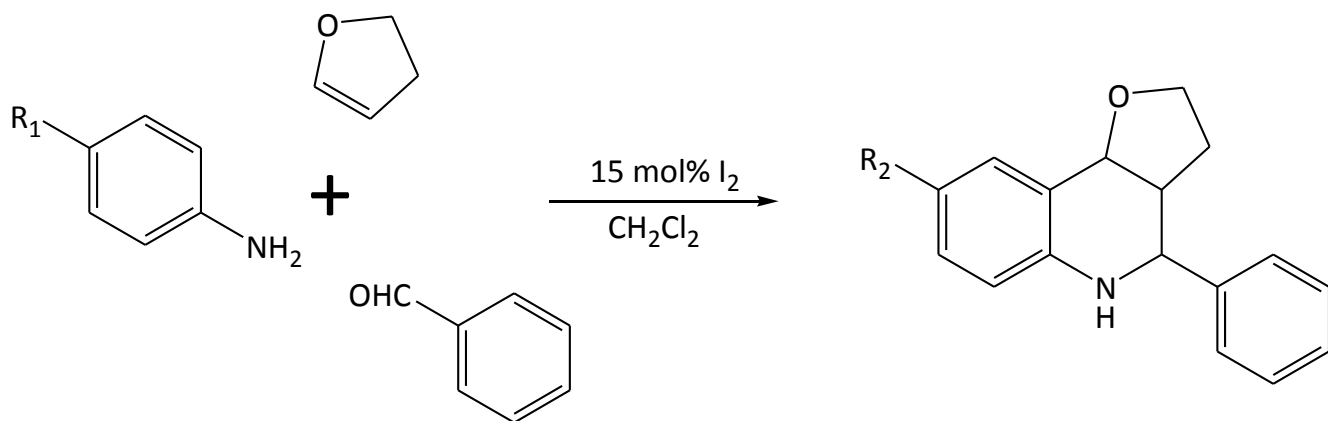


Figura 13: Síntesis en un paso de tetrahidroquinolinas.

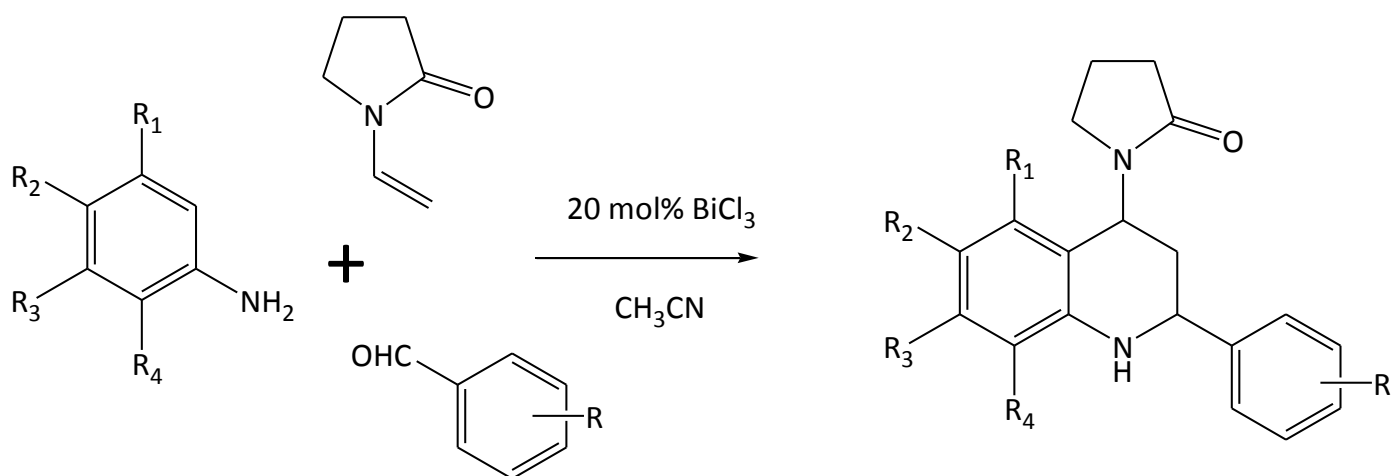


Figura 14: Síntesis en un paso de 2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas.

Una variación a las metodologías de síntesis descrita en los párrafos anteriores, es el uso de aldehídos isoxazolicos para generar la fusión de los anillos tetrahydroquinolina e isoxazol. En la figura 15 se muestra la estrategia retrosintética para la obtención del objetivo molecular a desarrollar en esta tesis.

Las cicloadiciones imino Diels-Alder que se desean realizar, para lograr el objetivo molecular propuesto, son de demanda electrónica inversa, por lo que los dienos deben ser pobres en electrones. Un problema que se puede presentar es una mayor distribución electrónica en el dieno provoque una pérdida de reactividad en la cicloadición. Por otro lado, el dienófilo en la reacción de cicloadición de demanda inversa debe ser rico en electrones, por lo que 1-vinil-2-pirrolidona es un reactivo bastante promisorio para la reacción de Povarov (Astudillo *et al.*, 2009; Sridharan *et al.*, 2011), y por ende el candidato más seguro para obtener tetrahydroquinolinas fusionadas con isoxazoles.

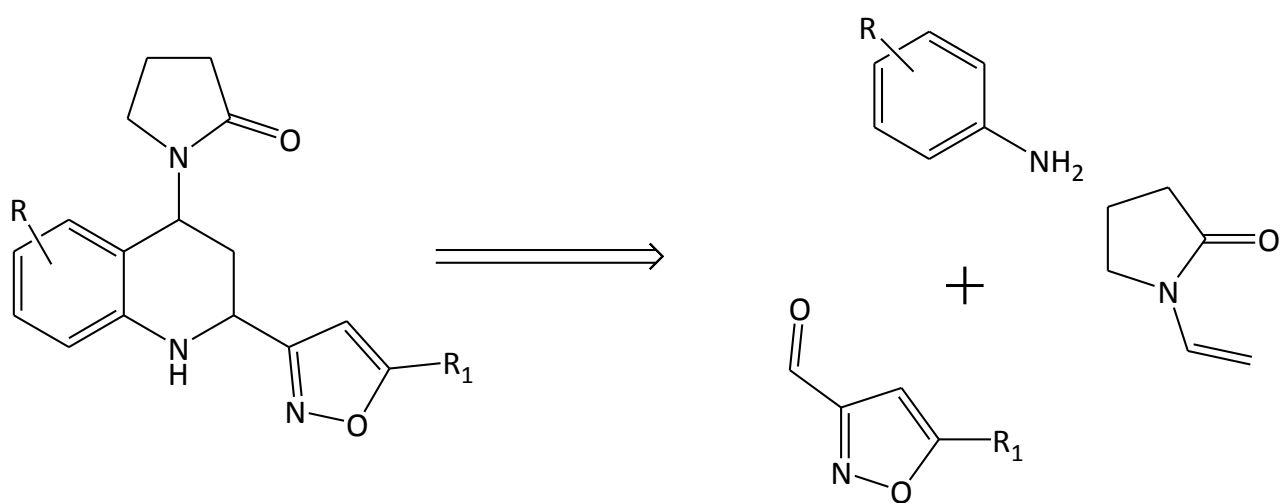


Figura 15: Estrategia retrosintética para la obtención de isoxazolidinotetrahidroquinolinas.

2.2 Hipótesis de trabajo.

H: Es posible fusionar, un anillo isoxazólico y otro tetrahydroquinolínico, mediante una reacción de cicloadición imino Diels-Alder (Reacción de Povarov).

2.3. Objetivo general.

Sintetizar un grupo de 1-[*R*-2-(*R*-isoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-il]-pirrolidin-2-ona con potencial actividad biológica

2.3.1. Objetivos específicos.

a). Usando como precursor 5-metilisoxazol-3-carboxaldehído y, mediante la reacción de Povarov, se propone sintetizar algunos derivados del 1-[2-(5-metilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il]-pirrolidin-2-ona.

b). Usando como precursor 5-fenilisoxazol-3-carboxaldehído y, mediante la reacción de Povarov, se propone sintetizar algunos compuestos derivados del 1-[2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il]-pirrolidin-2-ona.

3. Sección Experimental

3.1. Materiales

3.1.1 Material Fungible

- Embudos de vidrio
- Papel Parafilm
- Papel filtro
- Pipetas Pasteur
- Barras magnéticas de agitación
- Espátulas metálicas
- Balones de Destilación de 100, 250, 500 mL
- Vasos de Precipitado de 100, 150, 250, 500, 1000 mL
- Frascos de Mermelada
- Pizetas de 500 mL
- Viales de 5 mL
- Tubos de ensayo
- Vidrios Reloj
- Embudo Hirsch
- Columnas de cromatografía

3.1.2. Químicos.

Los reactivos de síntesis, 5-fenilisoxazol-3-carboxaldehído, 5-metilisoxazol-3-carboxaldehído, anilina, 4-nitroanilina, p-anisidina, fueron adquiridos en Sigma-Aldrich, 1-vinil-2-pirrolidona y cloruro de bismuto (III), fueron obtenidos de Merck. Los solventes, acetonitrilo, metanol, etanol, acetona, diclorometano, acetato de etilo, hexano y sílica gel 60 (35-70 M), cromatofolios de sílica gel 60 F254 fueron obtenidos del proveedor Merck. Todos los reactivos químicos fueron usados sin previa purificación.

3.1.3. Instrumental

- Agitador magnético con calefacción: Labtech
- Balanza analítica: Shimadzu AUX 220
- Rotavapor: Heidolph, modelo Laborota 4003 Control
- Bomba de vacío: Welch, modelo 2546C-02
- Lámpara UV: Spectroline E-Serie

3.2. Síntesis de isoxazoliltetrahydroquinolinas:

3.2.1 Procedimiento general: En un balón de destilación con 16 mL de acetonitrilo, se mezcló 3,23 mmol de anilina con 2,9 mmol de isoxazol-3-carboxaldehído, todo esto con agitación magnética a temperatura ambiente por 30 minutos. Enseguida, se añadió 20 mol% de BiCl_3 . A un balón que contenía 11,5 mL de acetonitrilo se agregó una solución de N-vinil-2-pirrolidona 3,23 mmol esta mezcla se agrega gota a gota por 20 minutos y la mezcla resultante fue agitada durante 24 horas. Luego, el crudo obtenido, se lava con una mezcla de 80 mL de agua destilada con carbonato de sodio y 50 mL de acetato de etilo, esto se repite 2 veces más, eliminando en cada lavado la fase acuosa. Posteriormente a la fase orgánica del último lavado se junta con las otras dos y se agrega sulfato de sodio anhidro como agente desecante. Posteriormente se filtra. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna y las fracciones mayoritarias se cristalizan utilizando como solventes metanol (MeOH), acetato de etilo (AcOEt), o mezclas de AcOEt/hexano.

4. Resultados

Se ha logrado la síntesis de un variado número de compuestos isoxazoliltetrahydroquinolinas a través de la reacción de Povarov. Las reacciones se pueden apreciar en forma general en la figura 16.

1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (1). Se sintetizó siguiendo el procedimiento general, utilizando anilina (0,30 mL; 3,23 mmol) y 5-metilisoxazol-3-carboxaldehído (0.323 g; 2,90 mmol), se obtuvo un sólido incoloro con un rendimiento de 35 % y cristalizado en metanol. PF, °C: 157. Espectro IR en (KBr): ν máx. (cm^{-1}) 3317, 3124, 1668, 1603. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.69 (dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.52 (qd, $J = 14.6, 6.5$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.14 (dd, $J = 23.6, 11.8$ Hz, 1H), 2.01 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.96, 170.21, 164.98, 144.92, 128.48, 126.94, 118.86, 118.74, 115.45, 99.46, 48.83, 47.82, 42.44, 32.04, 31.47, 18.32, 12.47. ESI-TOF MS, m/z : 320.2151 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_2$: 320.1375

1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (2). Se sintetizó siguiendo el procedimiento general, utilizando 4-nitroanilina (0.459 g; 3,23 mmol) y 5-metilisoxazol-3-carboxaldehído (0.342 g; 2,94 mmol), se obtuvo un sólido incoloro con un rendimiento de 10 % y cristalizado en metanol. PF, se descompone. Espectro IR en (KBr): ν máx. (cm^{-1}) 3296, 3122, 1668, 1504, 1322. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.66 (dd, $J = 12.1, 5.2$ Hz, 1H), 5.28

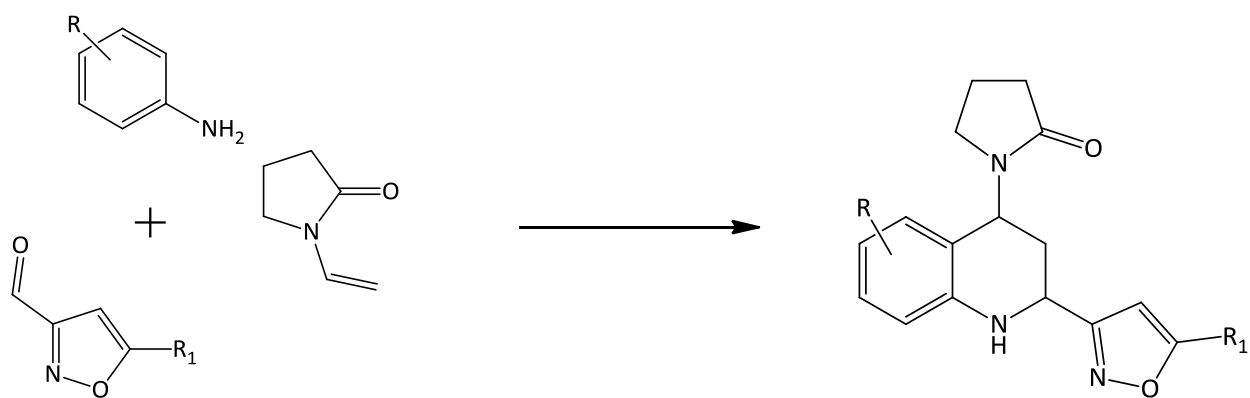


Figura 16: Síntesis en un paso de isoxazolinotetrahidroquinolinas.

(s, 1H), 4.89 (dd, $J = 11.6, 2.7$ Hz, 1H), 3.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.09 (m, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 176.22, 171.03, 163.51, 149.97, 139.03, 125.41, 123.24, 117.93, 114.03, 99.37, 48.78, 47.39, 42.43, 31.22, 31.04, 18.45, 12.53. ESI-TOF MS, m/z : 365.1387 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{NaO}_4^+$: 365,1220.

1-(6-metoxi-2-(5-metilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (3). Se sintetizó siguiendo el procedimiento general, utilizando *p*-anisidina (0.417 g; 3,37 mmol) y 5-metilisoxazol-3-carboxaldehído (0.395 g; 3.06 mmol), se obtuvo un sólido incoloro con un rendimiento de 21 % y cristalizado en acetato de etilo/hexano. PF, °C: 117-118. Espectro IR en (KBr): ν máx. (cm^{-1}) 3303, 3130, 1673, 1607. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.69 (dd, $J = 11.6, 6.3$ Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.11 (dd, $J = 23.8, 11.9$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J = 14.5, 7.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.96, 170.16, 165.11, 153.11, 139.06, 120.37, 116.80, 114.70, 112.27, 99.51, 55.96, 49.17, 48.04, 42.49, 32.14, 31.48, 18.38, 12.50. ESI-TOF MS, m/z : 350.1529 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_3$: 350.1481.

1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (4). Se sintetizó siguiendo el procedimiento general, utilizando anilina (0,30 mL; 3,06 mmol) y 5-fenilisoxazol-3-carboxaldehído (0.487 g; 2,78 mmol), se obtuvo un sólido incoloro con un rendimiento de 27 % y cristalizado en acetato de etilo. PF, se descompone. Espectro IR en (KBr): ν máx. (cm^{-1}) 3312, 1160, 1607. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 7.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.74 (dd, $J = 11.5, 6.1$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.21(m, 2H), 2.51 (m,

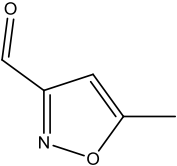
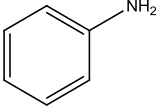
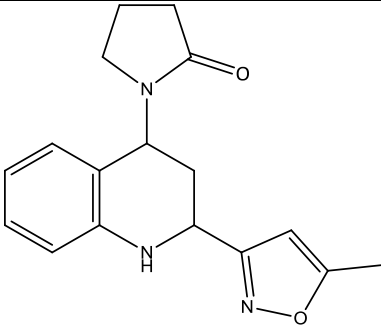
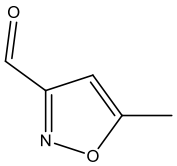
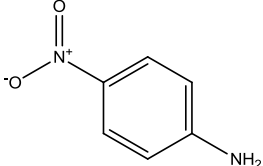
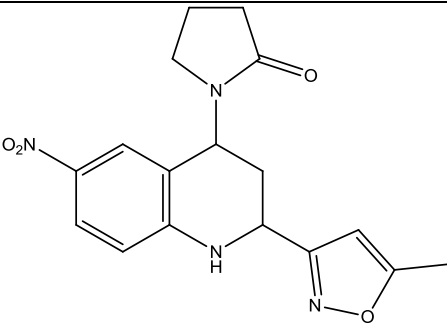
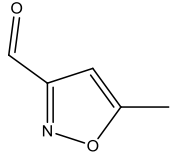
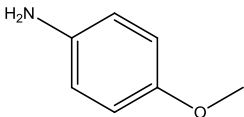
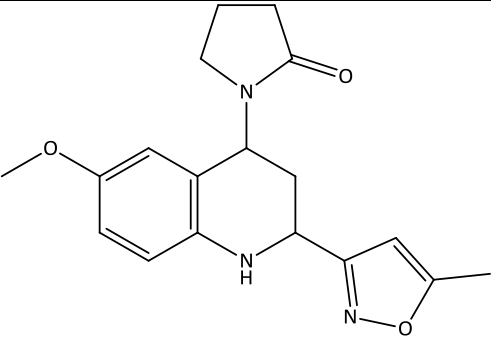
2H), 2.27 (dq, $J = 35.1, 11.8$ Hz, 2H), 2.02 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.99, 170.68, 165.58, 144.89, 130.55, 129.19, 128.56, 127.32, 127.04, 125.95, 118.97, 118.91, 115.54, 97.26, 48.92, 47.86, 42.51, 32.18, 31.49, 18.36. ESI-TOF MS, m/z : 382.2399 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_2$: 382.1531.

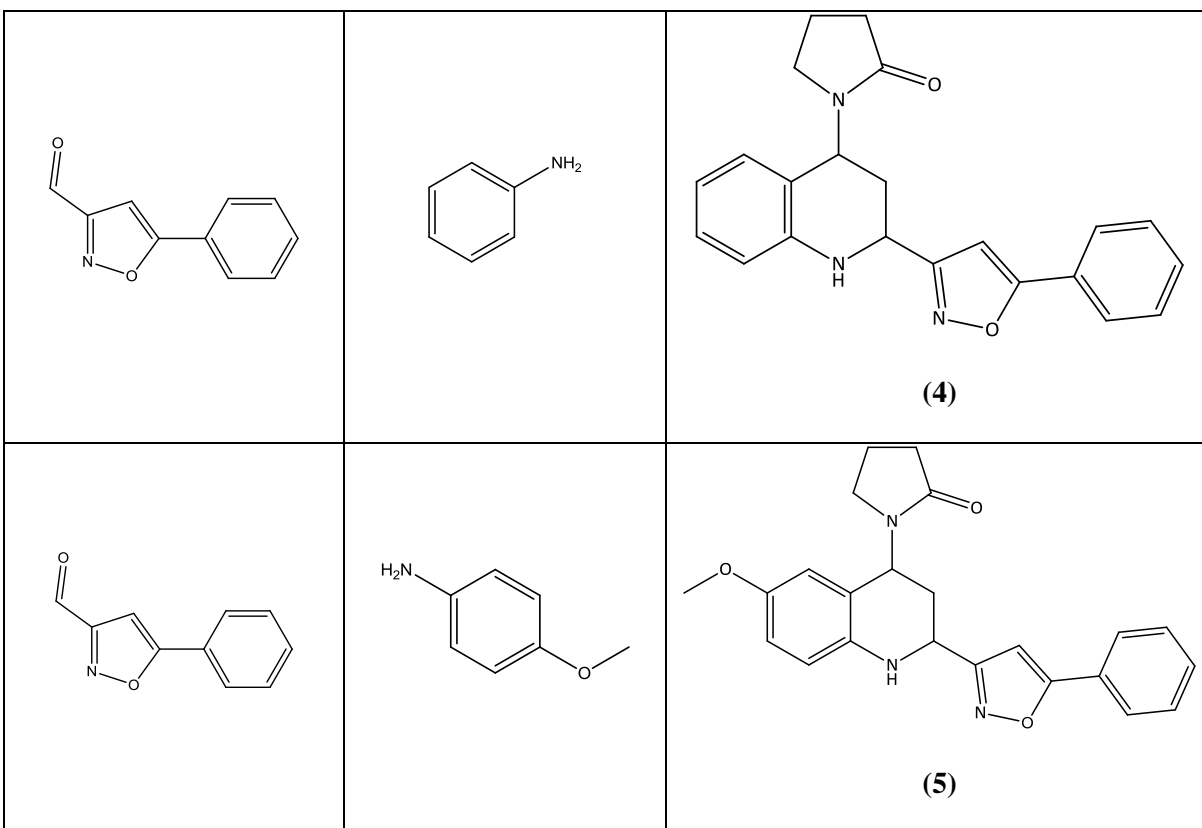
1-(6-metoxi-2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (5). Se sintetizó siguiendo el procedimiento general, utilizando *p*-anisidina (0,074 g; 5.65×10^{-4} mol) y 5-fenilisoxazol-3-carboxaldehído (0.091 g; 5.14×10^{-4} mol), se obtuvo un sólido incoloro con un rendimiento de 26 % y cristalizado por difusión en acetato de etilo/hexano. PF, °C: 161. Espectro IR en (KBr): ν máx. (cm^{-1}) 3305, 1665, 1618. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.44 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.72 (dd, $J = 11.3, 6.1$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.03 (dd, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.81, 170.58, 164.34, 138.43, 130.53, 129.19, 128.55, 127.44, 127.37, 125.96, 116.90, 114.80, 112.36, 97.33, 55.99, 49.25, 48.09, 42.56, 32.28, 31.48, 18.41. ESI-TOF MS, m/z : 412.2746 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_3$: 412.1637.

Los isoxazoles y anilinas empleados en la síntesis de los isoxazoliltetrahydroquinolinas numerados de 1 a 5 se resumen en la Tabla I.

El único compuesto que se mantuvo constante en todas las síntesis fue N-vinil-2-pirrolidona, que actúa como dienófilo.

Tabla I: Resumen de reactivos ocupados y productos generados en esta tesis.

Isoxazol	Anilina	Isoxazoliltetrahidroquinolina
		 (1)
		 (2)
		 (3)



4. 1. Resultados Generales

4.1.1 Puntos de fusión y rendimiento. En la Tabla II se muestra los rendimientos y los puntos de fusión no corregidos de los compuestos **1** a **5**. Los antecedentes espectroscópicos de los compuestos son consistentes con las estructuras propuestas como se mostrara a continuación.

Tabla II: Rendimientos, puntos de fusión y análisis elemental de los compuestos (1)-(5).

Compuesto	Rendimiento (%)	P.F. *
(1)	35	157°C
(2)	10	-
(3)	21	117-118°C
(4)	27	-
(5)	26	161°C

* **Nota:** Los compuestos 2 y 4 se descomponen al fundirlos.

4.1.2 Espectroscopía Infrarrojo. Las principales absorciones de estiramiento observadas en los espectros IR de los compuestos **1** a **5**, registradas en pastillas de KBr, se muestran en la Tabla III.

Tabla III: Asignación de las señales características en los espectros de IR para los productos finales.

Compuesto	Numero de onda (cm⁻¹)	Tipo de vibración y grupo funcional.
(1)	3317 (m) 3124 (d) 1668 (f)	Estiramiento NH (Amina) Estiramiento Ar C-H Estiramiento C=O (Amida)
(2)	3296 (m) 3122 (d) 1668 (f) 1504 (f) 1322 (f)	Estiramiento NH (Amina) Estiramiento Ar C-H Estiramiento C=O (Amida) Estiramiento Asimétrico NO ₂ Estiramiento Simétrico NO ₂
(3)	3303 (f) 3130 (d) 2857 (d) 2828 (d) 1673 (f) 1231 (f)	Estiramiento NH (Amina) Estiramiento Ar C-H Estiramiento C-H (Metil-eter) Estiramiento C-H (Metil-eter) Estiramiento C=O (Amida) Estiramiento C-O (Eter)
(4)	3312 (m) 2960 (d) 2935 (d)	Estiramiento NH (Amina) Estiramiento C-H Estiramiento C-H

	1660 (f)	Estiramiento C=O (Amida)
(5)	3305 (f)	Estiramiento NH (Amina)
	3063 (d)	Estiramiento ArC-H
	3034 (d)	Estiramiento Ar C-H
	2830 (d)	Estiramiento C-H (Metil-eter)
	2806 (d)	Estiramiento C-H (Metil-eter)
	1665 (f)	Estiramiento C=O (Amida)
	1270 (f)	Estiramiento C-O (Eter)

4.1.3 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de RMN ^1H de los compuestos 1 a

5: Los espectros de RMN ^1H de los compuestos fueron registrados en CDCl_3 . Los resultados de las asignaciones encontradas se exhiben en la Tabla IV.

Tabla IV: Asignaciones de las señales características de los espectros de RMN ^1H a 400MHz para los productos finales.

Compuesto	Fracción 2-pirrolidona	Fracción isoxazolica	Fracción THQ	R y R'
(1)	3.18 (m, 2H) 2.52 (m, 2H) 2.01 (m, 2H)	6.00 (s, 1H)	7.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) 6.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) 6.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) 5.69 (dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 1H) 4.75 (m, 1H) 4.29 (s, 1H) 2.24 (m, 1H) 2.14 (dd, $J = 23.6, 11.6$ Hz, 1H)	2.43 (s, 3H)
(2)		6.00 (s, 1H)	7.98 (dd, $J = 9.0,$	2.46 (s,

	<p>3.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)</p> <p>2.58 (m, 2H)</p> <p>2.09 (m, 2H)</p>		<p>2.3 Hz, 1H)</p> <p>7.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)</p> <p>6.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)</p> <p>5.66 (dd, $J = 12.1, 5.2$ Hz, 1H)</p> <p>5.28 (s, 1H)</p> <p>4.89 (dd, $J = 11.6, 2.7$ Hz, 1H)</p> <p>2.29 (m, 1H)</p> <p>2.09 (m, 1H)</p>	3H)
(3)	<p>3.20 (m, 2H)</p> <p>2.52 (m, 2H)</p> <p>2.00 (dd, $J = 14.5, 7.1$ Hz, 2H)</p>	6.00 (s, 1H)	<p>6.69 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H)</p> <p>6.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)</p> <p>6.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H)</p> <p>5.69 (dd, $J = 11.6, 6.3$ Hz, 1H)</p>	<p>3.71 (s, 3H)</p> <p>2.43 (s, 3H)</p>

			4.68 (m, 1H) 4.04 (s, 1H) 2.24 (m, 1H) 2.11 (dd, $J = 23.8$, 11.9 Hz, 1H)	
(4)	3.21(m, 2H) 2.51 (m, 2H) 2.02 (m, 2H)	6.56 (s, 1H)	7.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) 6.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) 6.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H) 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) 5.74 (dd, $J = 11.5$, 6.1 Hz, 1H) 4.85 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H)	7.77 (m, 2H) 7.47 (m, 3H)

			4.35 (s, 1H)	
			2.27 (dd, $J = 35.1$, 11.8 Hz, 2H)	
(5)	3.22 (m, 2H) 2.49 (m, 2H) 2.03 (m, 2H)	6.48 (s, 1H)	6.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 6.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 6.57 (s, 1H) 5.72 (dd, $J = 11.3$, 6.1 Hz, 1H) 4.78 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H) 3.96 (s, 1H) 2.24 (m, 2H)	7.77 (m, 2H) 7.44 (m, 3H) 3.72 (s, 3H)

4.1.4. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ^{13}C RMN de los isoxazoles 1 a 5:

Los espectros de RMN ^{13}C de los compuestos fueron registrados en CDCl_3 . Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla V.

Tabla V: Asignaciones de las señales características de los espectros de ^{13}C RMN a 101 MHz, δ ppm para los productos finales.

Compuesto	Fracción 2-pirrolidona	Fracción isoxazolica	Fracción THQ	R y R'
(1)	175.96 42.44 31.47 (32.04) 18.32	170.21 164.98 99.46	144.92 128.48 126.94 118.86 118.74 115.45 48.83 47.82 32.04 (31.47)	12.57
(2)	176.22 42.43 31.04 (31.22) 18.45	171.03 163.51 99.37	149.97 139.03 125.41 123.24 117.93 114.03	12.53

			48.78	
			47.39	
			31.22 (31.04)	
(3)	175.96		153.11	
			139.06	
			120.37	
		170.16	116.80	55.96
	42.49		114.70	
	31.48 (32.14)	165.11	112.27	12.50
	18.38	99.51		
			49.17	
			48.04	
			32.14 (31.48)	
(4)	175.99		144.89	
			128.56	
			127.04	
		170.68	118.97	130.55
	42.51		118.91	127.32
	31.49	165.58	115.54	129.19
		97.26		125.95
	18.36			
		48.92		

			47.86	
			32.18	
(5)	175.81		138.43	
			129.19	
			127.37	130.53
		170.58	116.90	127.44
	48.09	164.34	114.80	128.55
	31.48 (32.28)	97.33	112.36	125.96
	18.41			
				55.99
			49.25	
			42.56	
		32.28 (31.48)		

4.2. Resultados Específicos

A continuación se muestra una serie de resultados correspondientes a un representante de cada grupo sintetizado, con todos los análisis realizados.

4.2.1 Síntesis de análogos de 1-[2-(5-metilsoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il]-pirrolidin-2-ona.

En la figura 17 se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H de 1-(2-(5-metilsoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**) y en la Tabla VI se presentan los desplazamientos químicos del mismo.

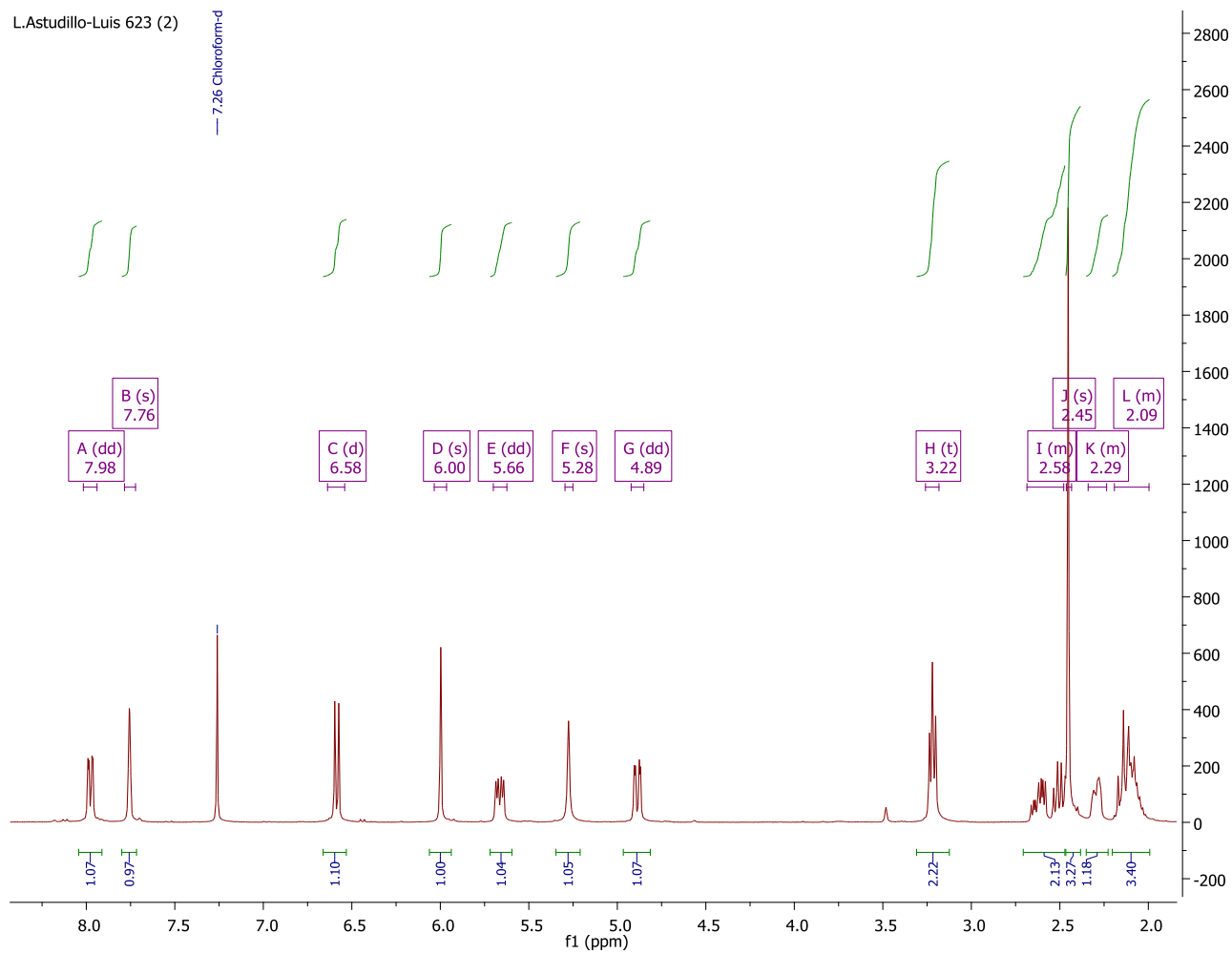


Figura 17: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz en CDCl_3 de 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**).

Tabla VI: Desplazamientos químicos del espectro de ^1H RMN de 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona.

Desplazamiento químico (δ) (ppm)	Integración	Señal	Constante de acoplamiento J (Hz)	Asignación
7.98	1 H	dd	9.0 y 2.3	H-7 THQ
7.76	1 H	d	2.3	H-5 THQ
6.58	1 H	d	9.0	H-8 THQ
6.00	1 H	s		H-4 Isoxazol
5.66	1 H	dd	12.1 y 5.2	H-4 THQ
5.28	1 H	s		N-H THQ
4.89	1 H	dd	11.6 y 2.7	H-2 THQ
3.22	2 H	t	6.9	H-5 Pirrolidin-2-ona
2.58	2 H	m		H-3 Pirrolidin-2-ona
2.46	3 H	s		CH ₃ R-5 Isoxazol
2.29	1 H	m		H-3 THQ
2.09	3 H	m		H-3 THQ H-4 Pirrolidin-2-ona

En la figura 18 se muestra el espectro de ^{13}C RMN de 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**) y en la Tabla VII se presentan los desplazamientos químicos del mismo.

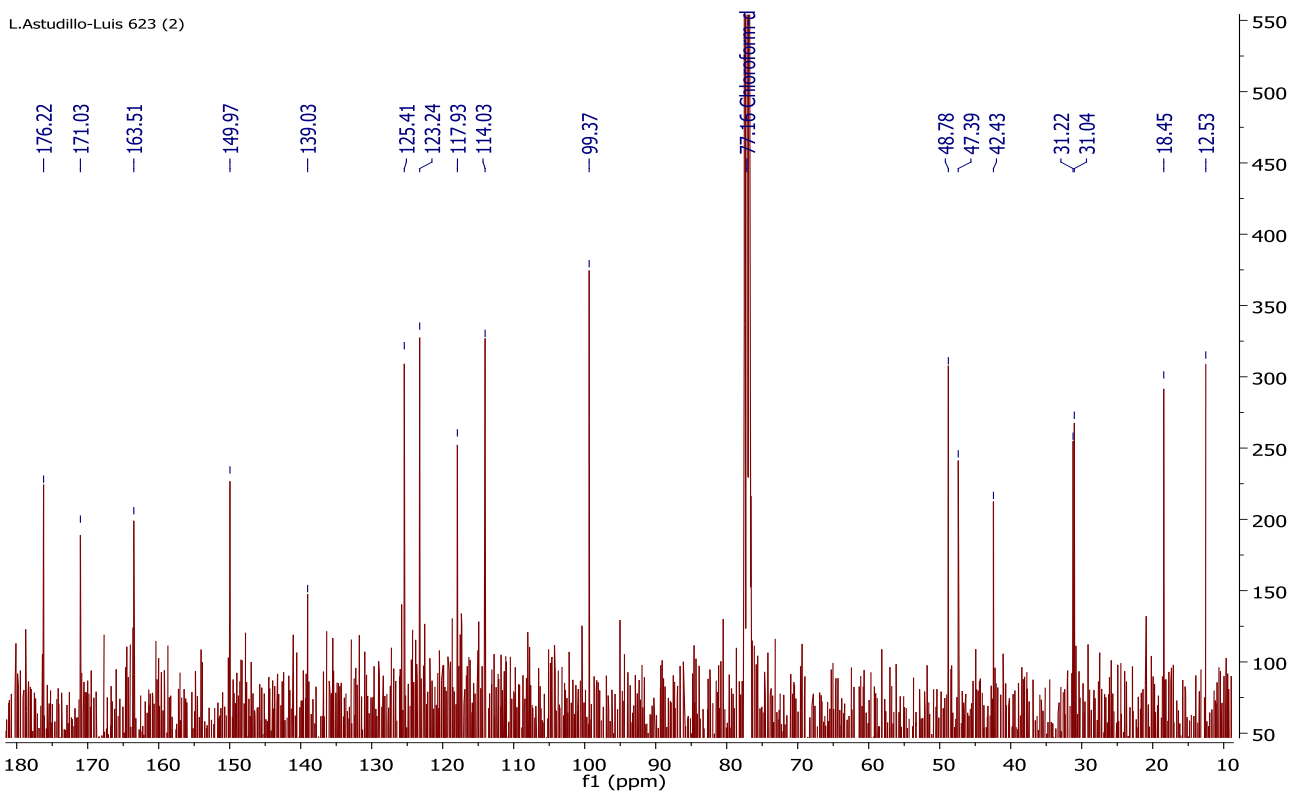


Figura 18: Espectro de ^{13}C RMN a 101 MHz en CDCl_3 de 1-(2-(5-metilsoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**).

Tabla VII: Desplazamientos químicos de espectro de ^{13}C RMN de 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**).

Desplazamiento químico (δ) (ppm)	Asignación
176.22	C-2 (C=O) Pirrolidin-2-ona
171.03	C-5 Isoxazol
163.51	C-3 Isoxazol
149.97	C-6 THQ
139.03	C-8a THQ
125.41	C-7 THQ
123.24	C-5 THQ
117.93	C-4a THQ
114.03	C-8 THQ
99.37	C-4 Isoxazol
48.78	C-2 THQ
47.39	C-4 THQ
42.43	C-5 Pirrolidin-2-ona
31.22	C-3 THQ o C-3 Pirrolidin-2-ona
31.04	C-3 Pirrolidin-2-ona o C-3 THQ
18.45	C-2 Pirrolidin-2-ona
12.53	CH_3 R-Isoxazol

En la figura 19 se muestra el espectro DEPT 135 de 1-(2-(5-metilsoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**).

Este experimento fue realizado en conjunto con HMBC y HMQC, estos últimos fueron utilizados para llevar a cabo la correcta asignación de las señales tanto del espectro de ^1H RMN como el de ^{13}C .

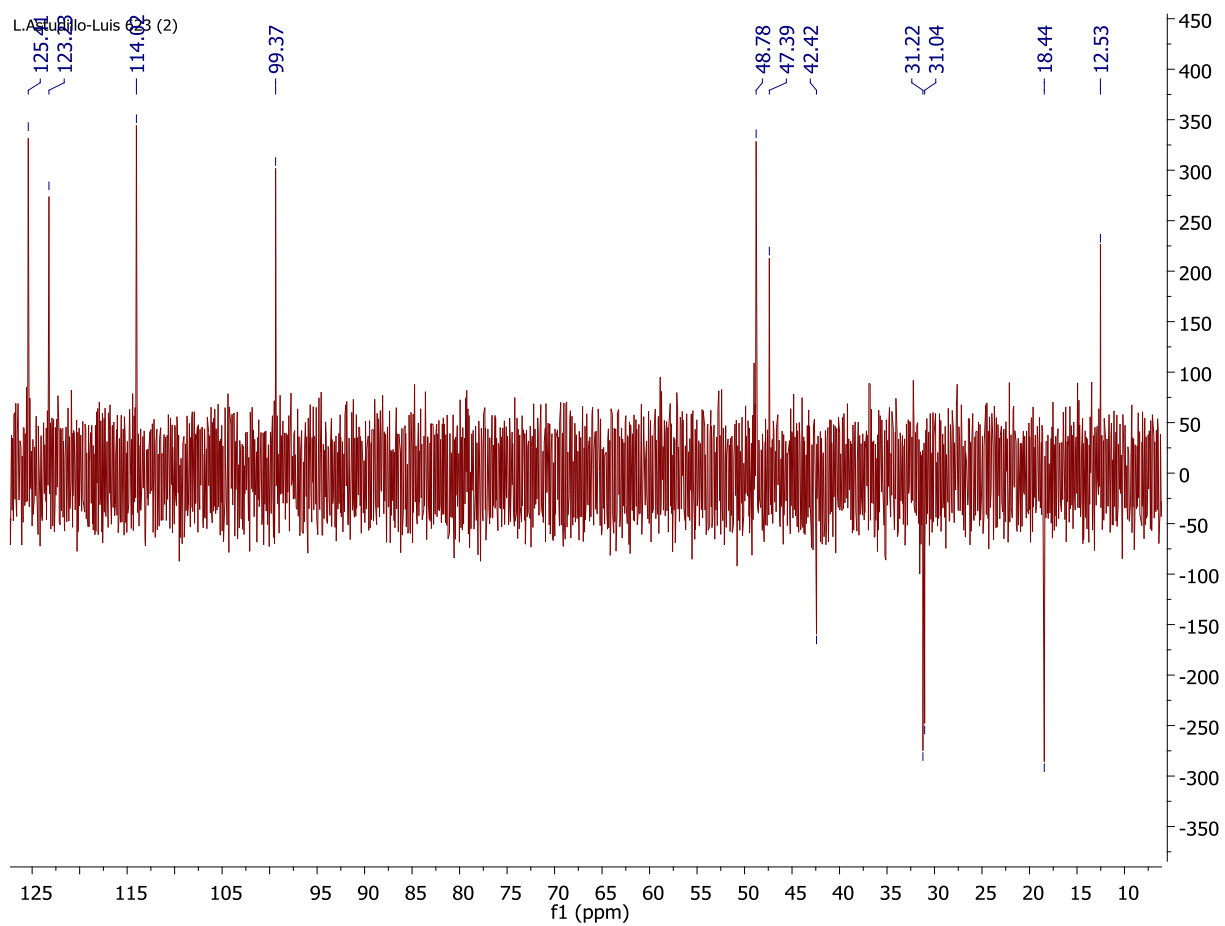


Figura 19: Espectro DEPT 135 de 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**).

En la figura 20 se muestra el espectro bi-dimensional HMQC 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**).

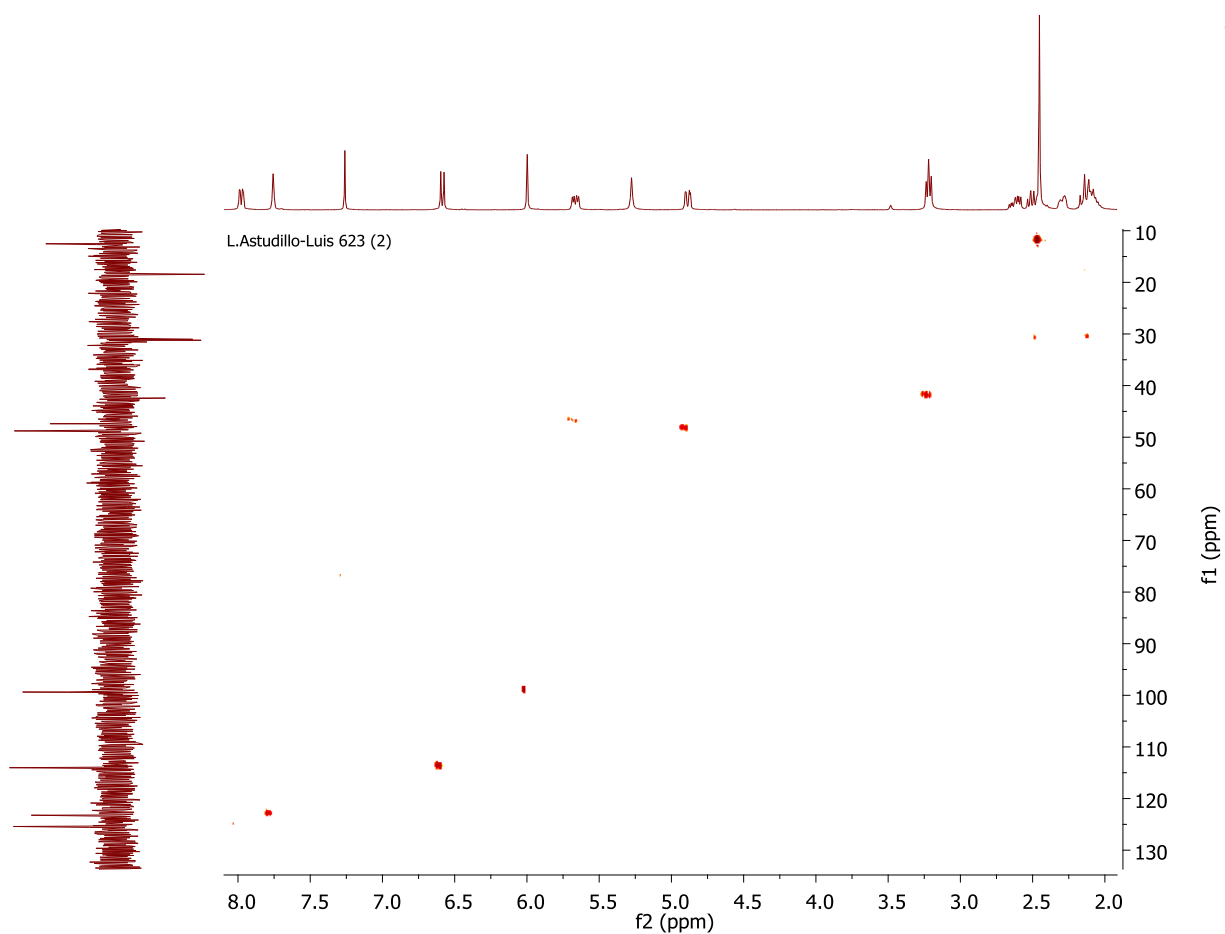


Figura 20: Espectro bi-dimensional HMQC 1-(2-(5-metilsoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (2).

En la figura 21 se muestra el espectro bi-dimensional HMBC 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**).

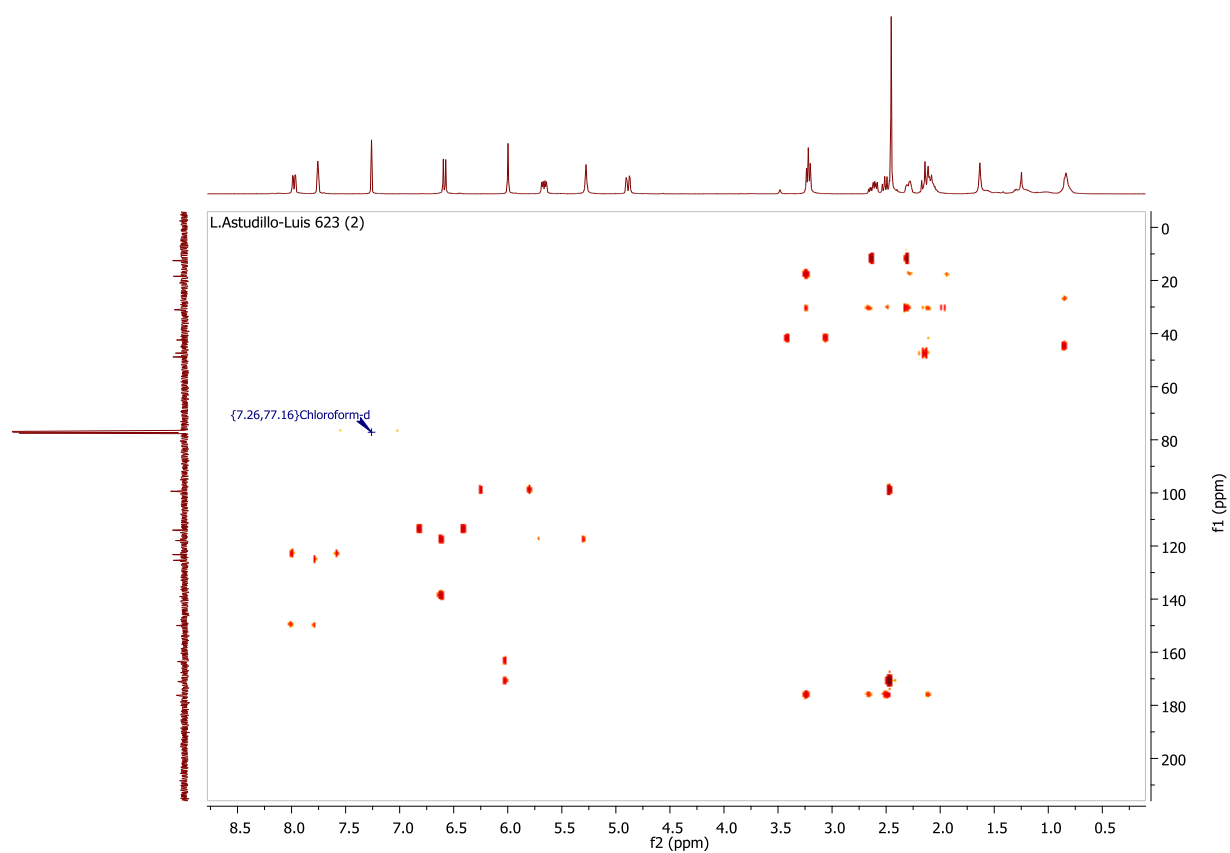


Figura 21: Espectro bi-dimensional HMBC 1-(2-(5-metilsoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (2).

En la figura 22 se muestra el espectro de IR-TF de 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**) y la Tabla VIII con la asignación de las señales del espectro de IR-TF del mismo.

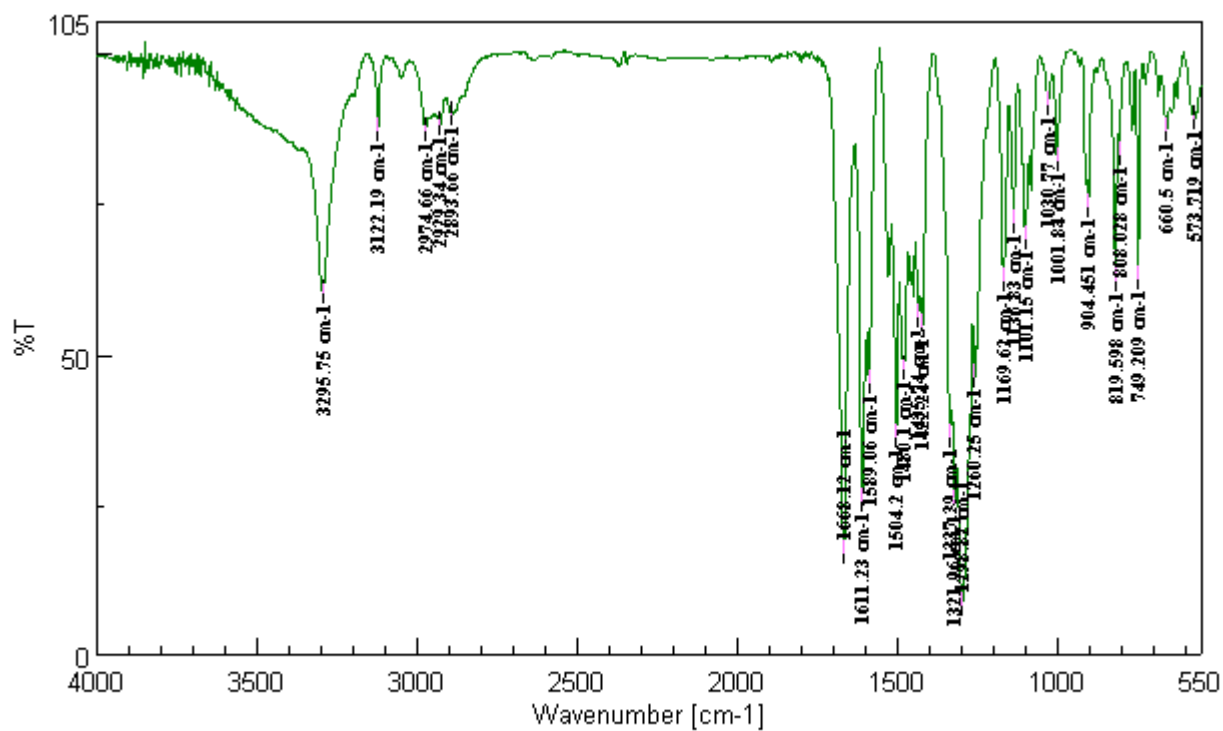


Figura 22: Espectro de IR-TF 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**).

Tabla VIII: Asignación de las señales del espectro de IR-TF de 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**).

Numero de onda (cm⁻¹)	Tipo de vibración y grupo funcional
3295.75 (m)	Estiramiento NH (Amina)
3122.19 (d)	Estiramiento Ar C-H
1668.12 (f)	Estiramiento C=O (Amida)
1504.20 (f)	Estiramiento Asimétrico NO ₂
1321.96 (f)	Estiramiento Simétrico NO ₂

En la figura 23 se muestra el espectro de masas ESI-TOF para 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**).

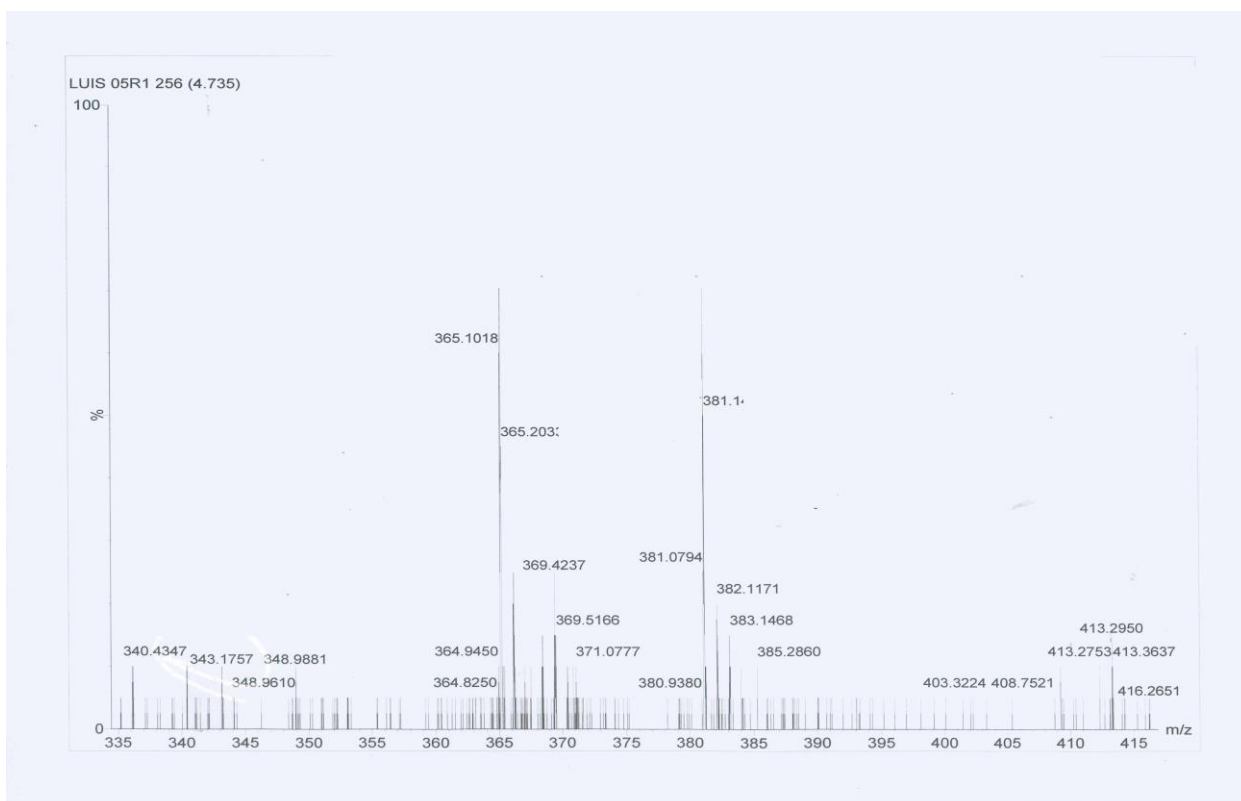


Figura 23: Espectro de masas ESI-TOF 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**).

4.2.2 Síntesis de análogos 1-[2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il]-pirrolidin-2-ona.

En la figura 24 se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**) y en la Tabla IX se presentan los desplazamientos químicos.

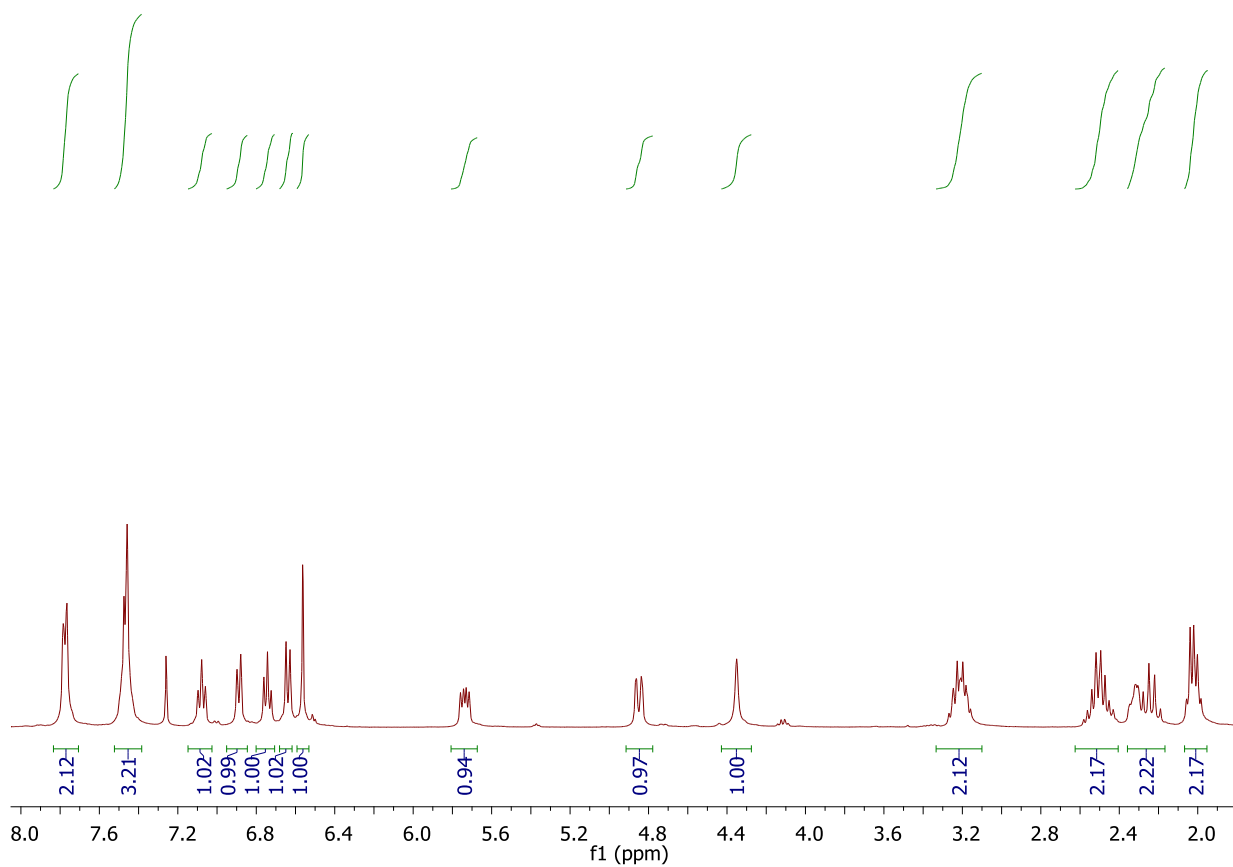


Figura 24: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz en CDCl_3 de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**).

Tabla IX: Desplazamientos químicos del espectro de ^1H RMN de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona.

Desplazamiento químico (δ) (ppm)	Integración	Señal	Constante de acoplamiento J (Hz)	Asignación
7.77	2 H	m		H-2 Fenil-isoxazol
7.47	3 H	m		H-3 Fenil-isoxazol H-4 Fenil-isoxazol
7.08	1 H	dd	7.5	H-7 THQ
6.89	1 H	d	7.5	H-8 THQ
6.74	1 H	dd	7.5	H-6 THQ
6.64	1 H	d	8.0	H-5 THQ
6.56	1 H	s		H-4 Isoxazol
5.74	1 H	dd	11.5 y 6.1	H-4 THQ
4.85	1 H	d	9.9	H-2 THQ
4.35	1 H	s		N-H THQ
3.21	2 H	m		H-5 Pirrolidin-2-ona

2.51	2 H	m		H-3 Pirrolidin-2- ona
2.27	2 H	m		H-3 THQ
2.02	2 H	m		H-4 Pirrolidin-2- ona

En la figura 25 se muestra el espectro de ^{13}C RMN de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**), y los desplazamientos químicos se presentan en la Tabla X.

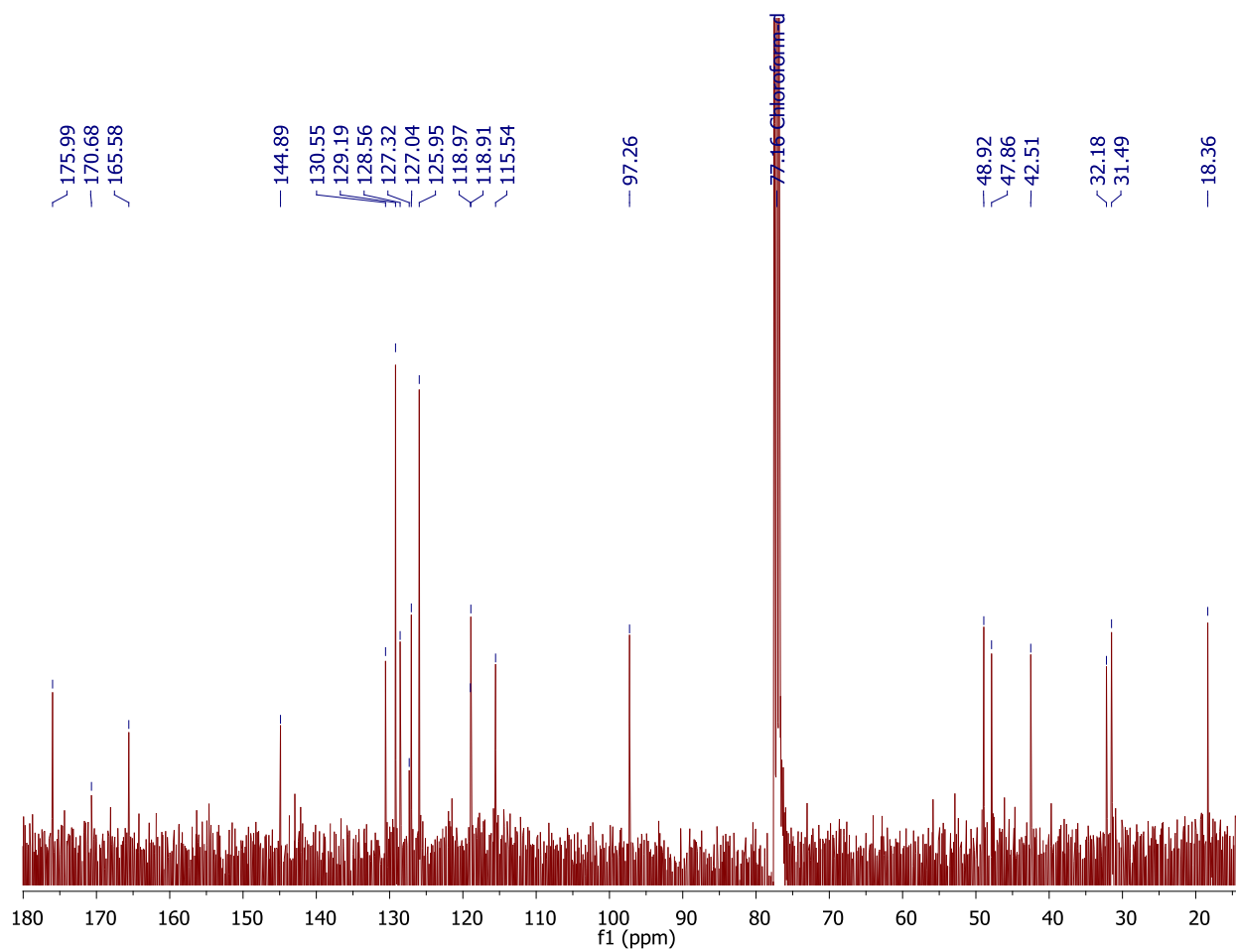


Figura 25: Espectro de ^{13}C RMN a 101 MHz en CDCl_3 de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**).

Tabla X: Desplazamientos químicos de espectro de ^{13}C RMN de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**).

Desplazamiento químico (δ) (ppm)	Asignación
175.99	C-2 (C=O) Pirrolidin-2-ona
170.68	C-5 Isoxazol
165.58	C-3 Isoxazol
144.89	C-8a THQ
130.55	C-4 Fenil-isoxazol
129.19	C-3 Fenil-isoxazol
128.56	C-7 THQ
127.32	C-1 Fenil-isoxazol
127.04	C-8 THQ
125.95	C-2 Fenil-isoxazol
118.97	C-4a THQ
118.91	C-6 THQ

115.54	C-5 THQ
97.26	C-4 Isoxazol
48.92	C-2 THQ
47.86	C-4 THQ
42.51	C-5 Pirrolidin-2-ona
32.18	C-3 THQ
31.49	C-3 Pirrolidin-2-ona
18.36	C-2 Pirrolidin-2-ona

En la figura 26 se muestra el espectro DEPT 135 de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**). Este experimento fue realizado en conjunto con HMBC y HMQC, estos últimos fueron utilizados para llevar a cabo la correcta asignación de las señales tanto del espectro de ^1H RMN como el de ^{13}C .

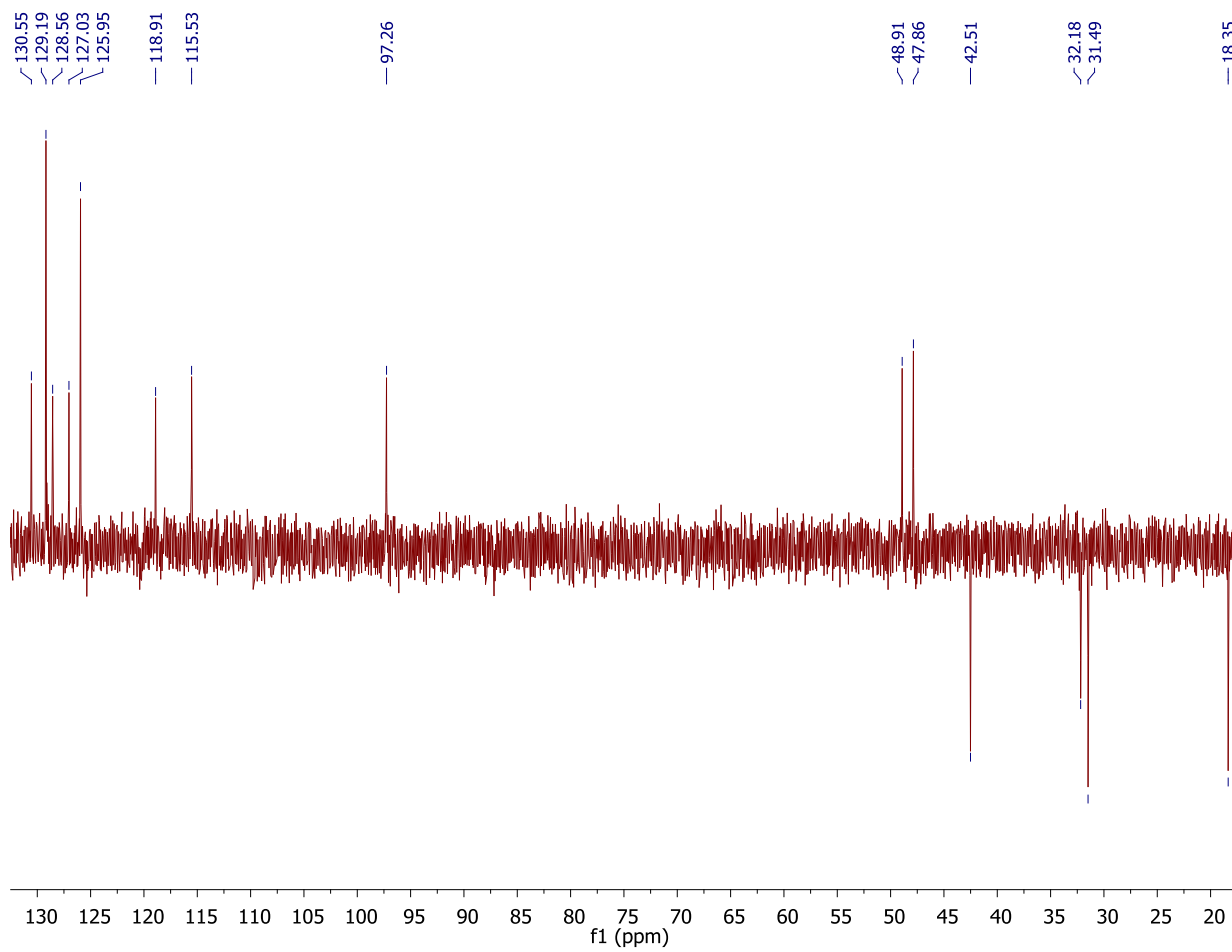


Figura 26: Espectro DEPT de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**).

En la figura 27 se muestra el espectro bi-dimensional HMQC 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**).

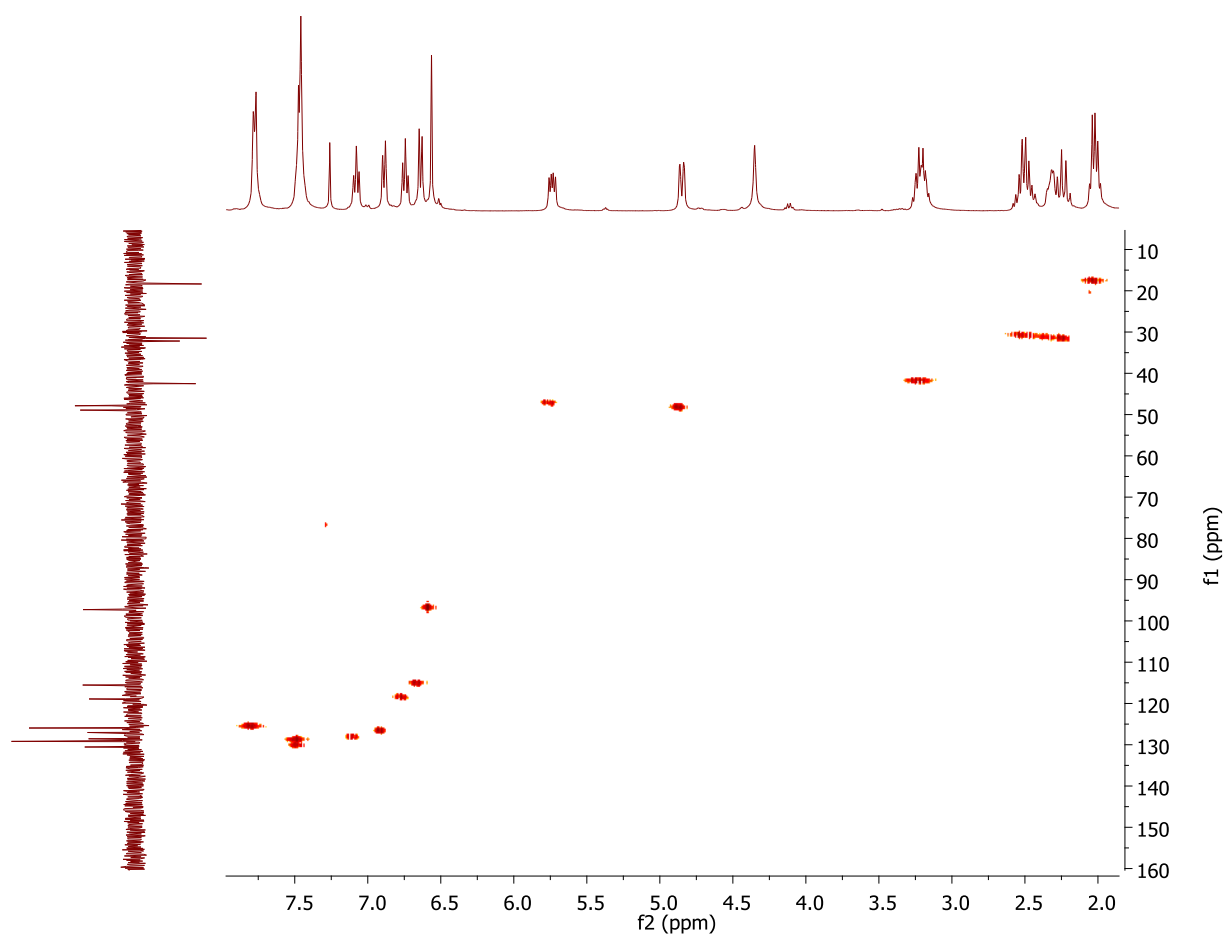


Figura 27: Espectro bi-dimensional HMQC 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**).

En la figura 28 se muestra el espectro bi-dimensional HMBC 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**).

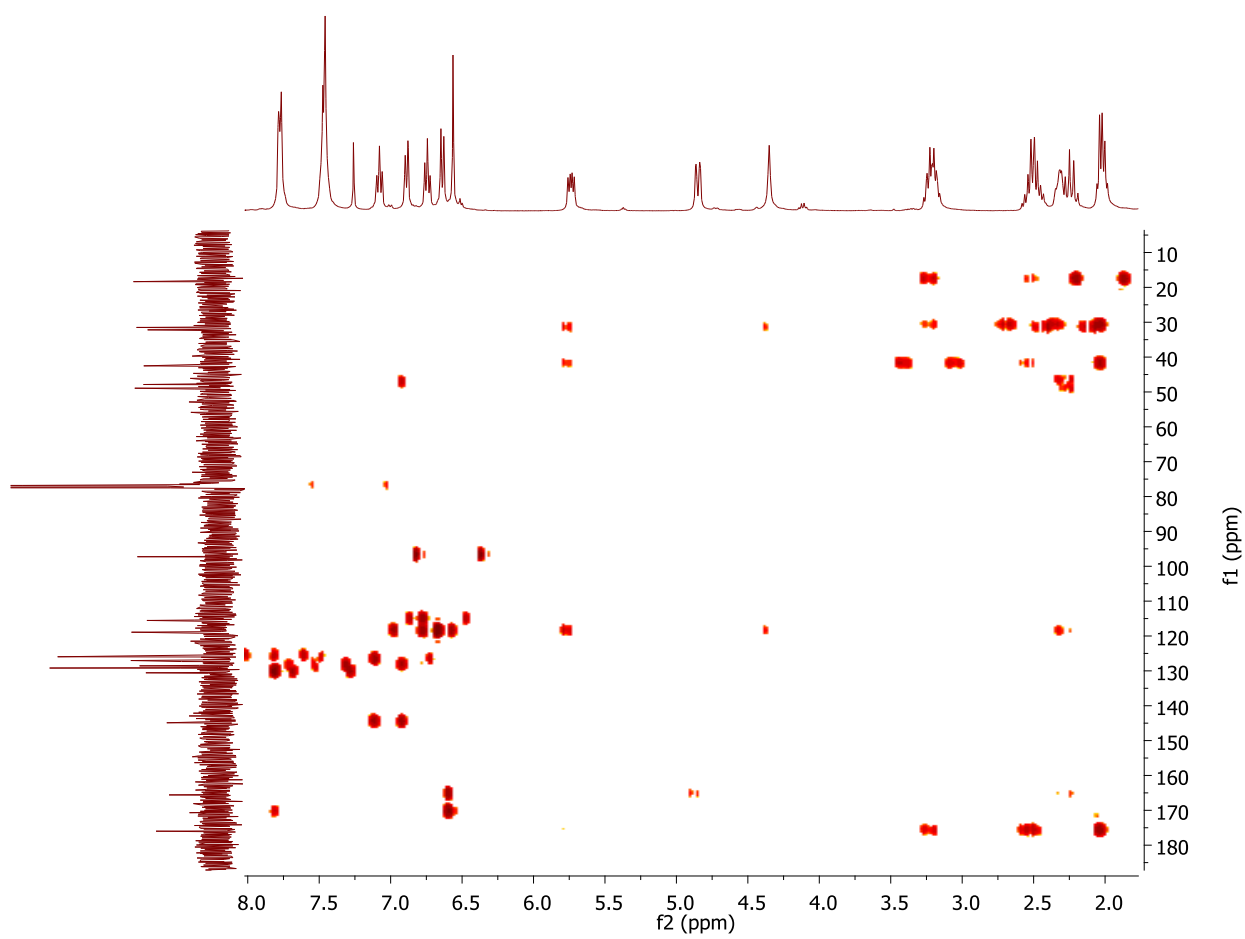


Figura 28: Espectro bi-dimensional HMBC 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**).

En la figura 29 se muestra el espectro de IR-TF 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**) y en la Tabla XI se presentan las asignaciones de las señales características de este compuesto.

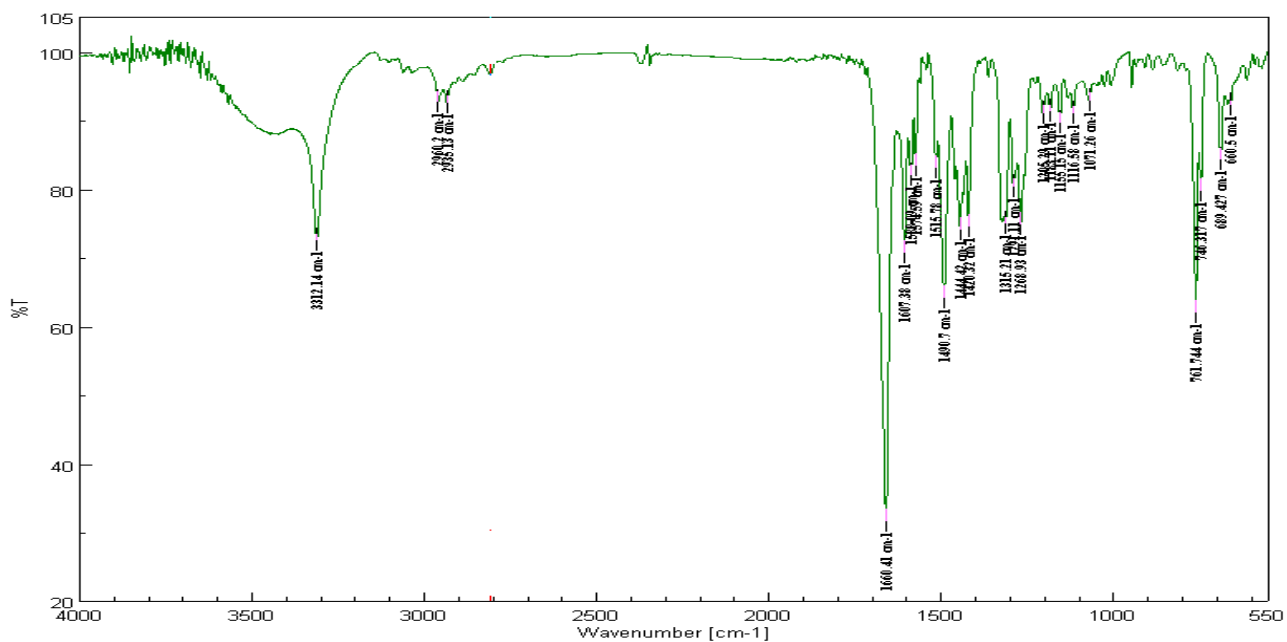


Figura 29: Espectro de IR-TF 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (4).

Tabla XI: Asignación de las señales del espectro de IR-TF de 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**).

Numero de onda (cm⁻¹)	Tipo de vibración y grupo funcional
3312.14 (m)	Estiramiento NH (Amina)
2960 (d)	Estiramiento C-H
2935 (d)	Estiramiento C-H
1660.41 (f)	Estiramiento C=O (Amida)

En la figura 30 se muestra el espectro de masas ESI-TOF para 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**).

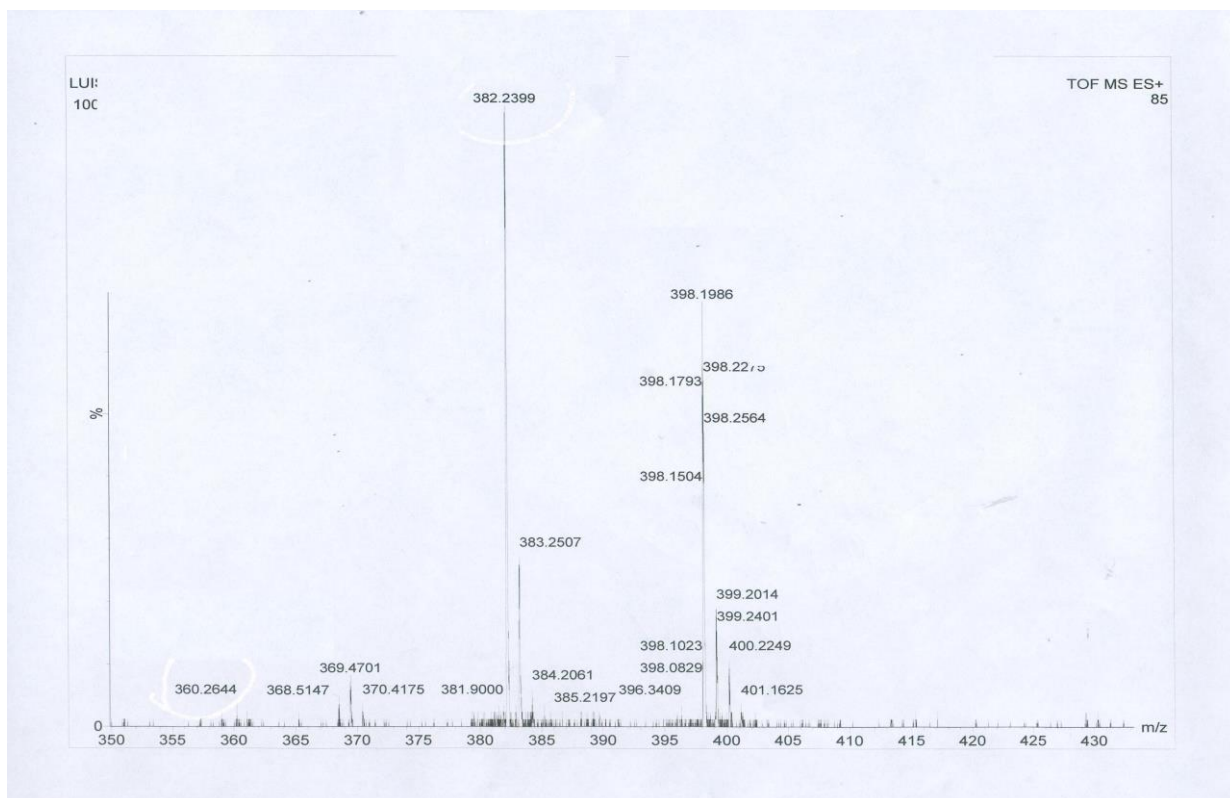


Figura 30: Espectro de masas ESI-TOF 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**).

5. Discusión.

5.1 Síntesis y caracterización espectroscópica de los productos finales de (1)-(5).

Mediante la reacción de cicloadición imino Diels-Alder, se llevó a cabo la síntesis de los compuestos (1)-(5). Las técnicas utilizadas para la purificación de estos productos consistieron en cromatografía en columna, a través de gradientes de polaridad con acetato de etilo y hexano y cristalización por difusión, con la utilización de solventes como MetOH, o mezclas de AcEt/hexano, EtOH/H₂O. En los seis compuestos se obtuvieron dispares rendimientos.

Los análisis de los espectros de ¹H RMN en la Tabla 4 muestran las señales características para los productos finales de los análogos de 1-[2-(5-metilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il]-pirrolidin-2-ona (2) y 1-[2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il]-pirrolidin-2-ona (5).

Se pueden observar señales características como la del enlace C-H del anillo isoxazólico a 6.00-6.56 ppm en las estructuras (1) a (5) que aparecen como un singulete que integra para 1H, las señales de los protones tetrahydroquinolinicos se presentan en las estructuras (1) a (5) entre 2,09-7,98 ppm, y presentan multiplicidades variables, se pueden apreciar en (2) los protones de la cadena lateral R' (CH₃) en 2,46 ppm, el cual es un singulete que integra para 3 y en (4) cuya cadena lateral R' (C₆H₁₂) los protones se ubican en 7,47 y 7,77 ppm.

Los análisis de los espectros de ¹³C RMN que se muestran en la Tabla 5 indican la presencia de las señales características para las cinco estructuras isoxazólicas.

Para confirmar algunas asignaciones tanto del espectro de ^{13}C RMN como de ^1H RMN de las estructuras (1)-(5) se realizaron experimentos de espectroscopia bidimensional de correlación ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HMQC y DEPT 135 se observa que existe correlación entre:

La señal característica del hidrógeno isoxazólico es un singulete en 6.00 ppm en el RMN de ^1H del compuesto (2) y el C_4 , lo podemos encontrar en 99.37 ppm en el espectro de RMN de ^{13}C . En la estructura (4) la señal del hidrogeno isoxazólico es un singulete en 6.56 ppm en el ^1H RMN y el $\text{C}_{4\text{isoxazol}}$ lo encontramos en 99.26 ppm en el espectro de RMN de ^{13}C . El resto de las señales isoxazólicas obtenidas tanto por experimentos de RMN de ^1H y ^{13}C del resto de las estructuras se muestran en las Tablas correspondientes y comprueba que los cinco compuestos sintetizados presentan este heterociclo aromático.

Las señales tetrahydroquinolinicas en la estructura (2) presentes en el ^1H RMN de 2.09 a 7.98 ppm correlacionan con las señales de 31.04 o 31.22 a 149.97 ppm en el espectro ^{13}C RMN. En la estructura (4) estas señales se observan de 2.27 a 7.08 ppm en el ^1H RMN y entre 32.18 a 153.11 ppm en el espectro ^{13}C RMN esta asignación se llevó a cabo con el estudio de cada HMBC, HMQC y DEPT 135 realizado a estas moléculas. Analizando particularidades, se observa que el protón amínico en (2) se ubica a 5.28 ppm mientras que en (4) a 4.35 ppm, son los únicos singuletes de la estructura. En (2) el carbono 6 de este ciclo se ubica a 149.97, mientras que en (4) es a 118.91. Esta diferencia se explica por el efecto de desapantallamiento que provoca el grupo NO_2 debido a su alta demanda electrónica. En las dos estructuras, tanto (2) como (4), la determinación de los carbonos 4a y 8a se vio facilitada por el DEPT 135, al ser estos, carbonos cuaternarios. Tanto el carbono en posición 3 del anillo pirrolidona como el C-3 del anillo THQ fue difícil de distinguir en todos los compuestos dadas las características similares en cuanto a

ambiente químico de ambos carbonos. En **(4)** se determinó que el carbono 3 del anillo THQ era el ubicado a 32.18 ppm en el espectro de RMN ^{13}C y que el C-3 del ciclo lactámico corresponde a la señal en 31.49 ppm. Esta determinación se pudo realizar gracias a las correlaciones de los protones a 2.27 ppm en RMN- ^1H con la señal a 32.28 ppm en RMN- ^{13}C en el experimento bidimensional HMQC. En **(2)** no fue posible determinarlo fehacientemente, teniendo como alternativas, la señal ubicada a 31.04 o la de 31.22 ppm. El resto de las asignaciones, tanto de protones como de carbono, se detallan en las Tablas IV y V.

Con respecto a las señales para el fragmento 2-pirrolidona en los compuestos **(2)** y **(4)** en resonancia de ^{13}C , la perteneciente al carbono en posición 2 es bien característica dada su alto valor, 176.22 en **(2)** y 175.99 en **(4)**, al ser este un carbono carbonílico. Las señales tanto de carbono como de hidrógenos en las posiciones 4 y 5 de ambas estructuras son muy similares. En la posición 4, en **(2)** el ^{13}C da un valor de 18.45 mientras que **(4)** de 18.65 ppm, el ^1H da valores de 2.09 en **(2)** y 2.02 ppm en **(4)**, siendo ambos multipletes. En posición 5, en **(2)** el ^{13}C da un valor de 42.43 mientras que **(4)** de 42.33 ppm, el ^1H da valores de 3.22 en **(2)** y 3.21 ppm en **(4)**. La posición 3 fue abordada en el párrafo anterior.

El grupo sustituyente en **(2)** es un CH_3 cuya señal característica se ubica en 2.46 ppm en el espectro de ^1H RMN y es un singulete que integra para 3, en el de ^{13}C RMN se observa la señal a 12.53 ppm. En **(4)** el grupo R' es un fenilo (C_6H_5) cuyas señales en el espectro ^1H RMN se ubican en 7.47 y 7.77 ppm, siendo el primero un multiplete que integra para 3 y la segunda señal un multiplete que integra para 2, en el espectro ^{13}C RMN se observan las señales en 125.95, 127.32, 129.19, 130.56 ppm las dos últimas se corresponden con la señal en 7.47 del ^1H RMN,

125.96 ppm cuya correspondencia es con la señal en 7.77 ppm del ^1H RMN. La señal para el carbono 1 del fenilo que une al isoxazol corresponde a la señal ubicada en 127.32 ppm.

Con respecto a la configuración, deberían formarse cuatro estereoisómeros, de acuerdo a los dos centros quirales generados en la reacción, dos por cada centro quiral. Se aislaron los enantiómeros *cis* en cada compuesto formado, lo que concuerda con estudios previos (Días, 1997), que indican que en la reacción imino Diels-Alder en presencia de catalizador el producto mayoritariamente formado es éste isómero, la estereoselectividad observada es debido más a control cinético que termodinámico, ya que sin presencia de catalizador el isómero *trans* es más estable (Nicolaou *et al.*, 2002). Se calcularon los ángulos dihédricos y el valor de la constante de acoplamiento utilizando para ello la ecuación de Karplus, tanto para los compuestos formados *cis* (167° , $^3J = 14.4$ Hz; 47° , $^3J = 5.79$ Hz) o *trans* (65° , $^3J = 2.07$ Hz; -55° , $^3J = 4.01$ Hz). Luego con los valores de las constantes de acoplamientos observadas en RMN- ^1H (**4**; $J = 11.5$; 6.1 Hz), utilizando la ecuación de Karplus concluimos fehacientemente que el compuesto presenta una configuración *cis*. En literatura podemos encontrar datos espectroscópicos de tetrahydroquinolinas muy similares en estructura y relación de sustituyentes *cis* en los carbonos 2 y 4 del heterociclo. Las constantes de acoplamiento 3J reportadas para estos compuestos son coincidentes casi en la totalidad con los datos de este trabajo, dos de ellos también poseen estructura cristalográfica que confirma lo anterior (Gutiérrez, et al. 2011)

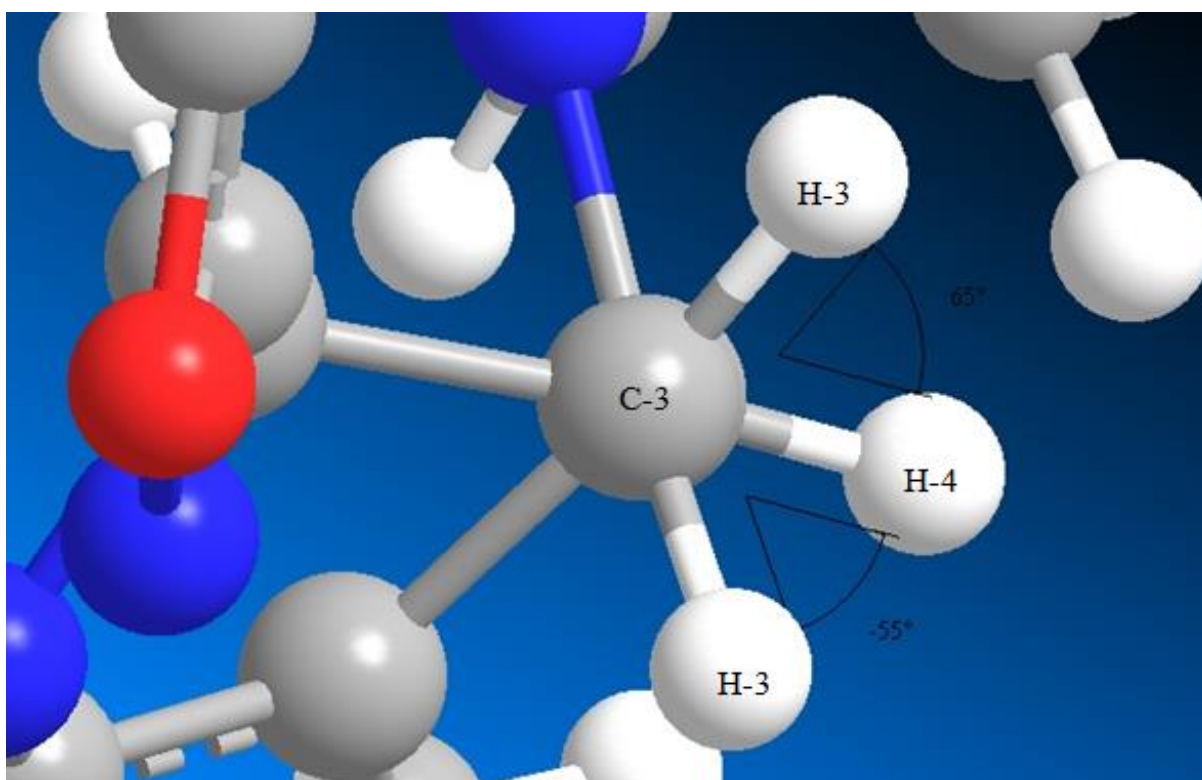


Figura 31: Ángulos dihédricos del trans 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona.

Las asignaciones de las bandas de los espectros de IR fueron establecidas por valores de literatura (Pretsch *et al.*, 1989) y se muestran en la Tabla III.

Se pudo observar la banda correspondiente al estiramiento del enlace N-H a 3295.75 cm^{-1} en el compuesto (**2**) y a 3312.14 cm^{-1} en el compuesto (**4**) que presenta intensidad media (m) a fuerte (f), señal esperada y muy característica en las cinco moléculas.

El estiramiento del enlace C=O se observa en la banda ubicada a 1668 cm^{-1} en la estructura (**2**) y en 1660.41 cm^{-1} en la estructura (**4**). El compuesto (**2**) presenta bandas características ubicadas a 1504.20 cm^{-1} que corresponde a un estiramiento asimétrico del NO_2 y a 1321.96 cm^{-1} el cual corresponde a un estiramiento simétrico del mismo grupo, las dos bandas con intensidad fuerte, lo cual concuerda con la estructura propuesta.

La espectroscopia de masas de alta resolución de las estructuras (**2**)-(4) muestra la señal correspondiente a la masa molecular de cada uno de los compuestos más los iones comunes de fondo o iones no correspondientes a las estructuras en sí. Estos fragmentos o iones comunes de fondo forman parte de la matriz, que al recibir la radiación se liberan modificando la masa molecular de cada compuesto.

En 1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**2**) se muestra una señal de masa molecular m/z : 343.1757 correspondiente a $[\text{M}+\text{H}]^+$, una señal de masa molecular m/z : 365.1387 correspondiente $[\text{M}+\text{Na}]^+$

En 1-(2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**4**) se muestra una señal de masa molecular m/z : 360.2644 correspondiente a $[\text{M}+\text{H}]^+$, una señal de masa molecular m/z : 382.2399 correspondiente $[\text{M}+\text{Na}]^+$

5.2 Conclusiones

- Se logró la síntesis de tres compuestos análogos de 1-[2-(5-metilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il]-pirrolidin-2-ona.
- Se obtuvieron dos compuestos análogos de y 1-[2-(5-fenilisoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il]-pirrolidin-2-ona.
- Los resultados de espectroscopia IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , DEPT 135, RMN bidimensionales HMBC, HMQC y espectrometría de masas (ESI-TOF) obtenidos son consistentes con las cinco estructuras isoxazólicas.
- Los cálculos de las constantes de acoplamiento 3J a través de ángulos dihédricos, utilizando la ecuación de Karplus, son consistentes con que éstas estructuras se encuentran en configuración *cis*.

Se concluye que a través de la utilización de la reacción de cicloadición imino Diels-Alder se logró sintetizar isoxazoliltetrahydroquinolinas.

6. Bibliografía

Adlard, P. A., R. A. Cherny, et al. (2008). "Rapid Restoration of Cognition in Alzheimer's Transgenic Mice with 8-Hydroxy Quinoline Analogs Is Associated with Decreased Interstitial A β ." *Neuron* 59(1): 43-55.

Astudillo, L. S., M. Gutierrez, et al. (2009). "Solvent-Free Microwave-Assisted Synthesis of New 2-Aryl-Tetrahydroquinolines Using Three-Component Povarov Reaction." *Letters in Organic Chemistry* 6(3): 208-212.

Blaszczyk, A. and J. Skolimowski (2006). "Comparative analysis of cytotoxic, genotoxic and antioxidant effects of 2,2,4,7-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline and ethoxyquin on human lymphocytes." *Chemico-Biological Interactions* 162(1): 70-80.

Breedveld, F. C. and J. M. Dayer (2000). "Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis." *Annals of the Rheumatic Diseases* 59(11): 841-849.

Buller, R., M. L. Peterson, et al. (2002). "Quinoline Binding Site on Malaria Pigment Crystal: A Rational Pathway for Antimalaria Drug Design." *Crystal Growth & Design* 2(6): 553-562.

Chaowagul, W., W. Chierakul, et al. (2005). "Open-label randomized trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, doxycycline, and chloramphenicol compared with trimethoprim-sulfamethoxazole and doxycycline for maintenance therapy of melioidosis." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49(10): 4020-4025.

Corey, E. J. (2002). "Catalytic enantioselective Diels-Alder reactions: Methods, mechanistic fundamentals, pathways, and applications." *Angewandte Chemie-International Edition* 41(10): 1650-1667.

Davenport, J. D., Dreikorn, Barry A. , Elsasser, Frederick A. (1980). Fungicidal 3-phenyl-5-(substituted methyl)isoxazoles. United States, Eli Lilly and Company (Indianapolis, IN).

Dias, L. C. (1997). "Chiral Lewis acid catalysts in Diels-Alder cycloadditions: Mechanistic aspects and synthetic applications of recent systems." *Journal of the Brazilian Chemical Society* 8(4): 289-332.

Gewehr, M., Stierl, R. , Nidenbruck, M., Hunger, U. (2008). Fungicidal Mixtures. United States, BASF Aktiengesellschaft (Ludwigshafen, De).

Graves, P. R., J. J. Kwiek, et al. (2002). "Discovery of novel targets of quinoline drugs in the human purine binding proteome." *Molecular Pharmacology* 62(6): 1364-1372.

Gutierrez, M., Astudillo, L., Quesada, L., Brito, I. and Lopez-Rodriguez, M. (2011). 1-[2-(4-Nitrophenyl)-5-(5-phenyl-1,2-oxazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]pyrrolidin-2-one. *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online* 67, 308-309

Gutierrez, M., Vallejos, G., Fernandez, C., Cardenas, A. and Brito, I. (2011). 1-[2-(4-Nitrophenyl)-5-(5-phenyl-1,2-oxazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]pyrrolidin-2-one monohydrate. *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online* 67, 175-176

Hamprecht, G., H. Theobald, et al. (1989). Antimicrobial quinoline esters with bactericidal and fungicidal activity prepd. by acylation of 8-hydroxy cpds. with heterocyclic carboxylic acid derivs, BASF Aktiengesellschaft (Ludwigshafen, De).

Hansen, T. V., P. Wu, et al. (2005). "One-Pot Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles." *The Journal of Organic Chemistry* 70(19): 7761-7764.

Jacquemond-Collet, I., S. Hannedouche, et al. (1999). "Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*." *Phytochemistry* 51(8): 1167-1169.

Jorgensen, K. A. (2000). "Catalytic asymmetric hetero-Diels-Alder reactions of carbonyl compounds and imines." *Angewandte Chemie-International Edition* 39(20): 3558-3588.

Kaur, K., M. Jain, et al. (2010). "Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials." *European Journal of Medicinal Chemistry* 45(8): 3245-3264.

Kobayashi, S. and S. Nagayama (1996). "A new methodology for combinatorial synthesis. Preparation of diverse quinoline derivatives using a novel polymer-supported scandium catalyst." *Journal of the American Chemical Society* 118(37): 8977-8978.

Kouznetsov, V. V., A. R. R. Bohorquez, et al. (2007). "Three-component imino Diels-Alder reaction with essential oil and seeds of anise: generation of new tetrahydroquinolines." *Tetrahedron Letters* 48(50): 8855-8860.

Lee, S.-f., and Gliedt, M (2006). *Substituted isoxazoles as fungicides*. United States, Syngenta Limited.

Leonard, N. M., L. C. Wieland, et al. (2002). "Applications of bismuth(III) compounds in organic synthesis." *Tetrahedron* 58(42): 8373-8397.

Li, Y. C., J. M. Zhang, et al. (2006). "Imino Diels-Alder reaction catalyzed by iodine: Efficient synthesis of tetrahydroquinolines." *Chinese Journal of Chemistry* 24(7): 929-932.

- Ma, Z., Y. Hano, et al. (2004). "Novel quinazoline-quinoline alkaloids with cytotoxic and DNA topoisomerase II inhibitory activities." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14(5): 1193-1196.
- Mendez, L. Y. V., S. A. Zacchino, et al. (2010). "Synthesis of New 4-Methyl-2-(4-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolines as Potent Antifungal Compounds." *Journal of the Brazilian Chemical Society* 21(1): 105-U56.
- Mikami, K. and M. Shimizu (1992). "Asymmetric ene reactions in organic synthesis." *Chemical Reviews* 92(5): 1021-1050.
- Munoz, A., F. Sojo, et al. (2011). "Cytotoxic effects of new trans-2,4-diaryl-r-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and their interaction with antitumoral drugs gemcitabine and paclitaxel on cellular lines of human breast cancer." *Chemico-Biological Interactions* 189(3): 215-221.
- Nicolaou, K. C., S. A. Snyder, et al. (2002). "The Diels-Alder reaction in total synthesis." *Angewandte Chemie-International Edition* 41(10): 1668-1698.
- Nouira, S., S. Marghli, et al. (2010). "Standard versus Newer Antibacterial Agents in the Treatment of Severe Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Trial of Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus Ciprofloxacin." *Clinical Infectious Diseases* 51(2): 143-149.
- Omura, S. and A. Nakagawa (1981). "Structure of virantmycin, a novel antiviral antibiotic." *Tetrahedron Letters* 22(23): 2199-2202.
- Padwa, A., M. A. Brodney, et al. (1999). "A Cycloaddition Approach toward the Synthesis of Substituted Indolines and Tetrahydroquinolines." *The Journal of Organic Chemistry* 64(10): 3595-3607.

Pretsch, E.; Thomas, C.; Seibl, J.; Simon, W. (1989). *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*. 2th ed. Springer-Verlag, Berlín Heidelberg.

Richter, S. B. and A. A. Levin (1974). Fungicidal compositions and method of combatting fungi using substituted Tetrahydroquinolines and Tetrahydroisoquinolines.. United States, Velsicol Chemical Corporation (Chicago, IL).

Rosslenbroich, H. J. and D. Stuebler (2000). "Botrytis cinerea - history of chemical control and novel fungicides for its management." *Crop Protection* 19(8-10): 557-561.

Saez, J. A. (2007). Estudio teórico de mecanismos de reacciones orgánicas. Tesis de Doctorado. Departamento de Instituto de Ciencia Molecular. Universidad de Valencia.

Smith, C. D., J. I. Gavrilyuk, et al. (2009). "Lewis Acid Catalyzed Three-Component Hetero-Diels-Alder (Povarov) Reaction of N-Arylimines with Strained Norbornene-Derived Dienophiles." *The Journal of Organic Chemistry* 75(3): 702-715.

Soheilian, M., M. M. Sadoughi, et al. (2005). "Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis." *Ophthalmology* 112(11): 1876-1882.

Sridharan, V., P. A. Suryavanshi, et al. (2011) "Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines." *Chemical Reviews* 111(11): 7157-7259.

Stein, A., J. F. Bataille, et al. (1998). "Ambulatory treatment of multidrug-resistant Staphylococcus-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole)." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42(12): 3086-3091.

Wagner, O., Wetterich, F., Eicken, K., Lorenz, G., Ammermann, E., Strathmann, S. (1999). Fungicidal quinolines. United States, BASF Aktiengesellschaft (Ludwigshafen, De).

Xia, Y., D. L. Yin, et al. (2008). "Impact of Lewis acids on Diels-Alder reaction reactivity: A conceptual density functional theory study." *Journal of Physical Chemistry A* 112(40): 9970-9977.

Zarei, M. and M. Mohamadzadeh (2011). "3-Thiolated 2-azetidinones: synthesis and in vitro antibacterial and antifungal activities." *Tetrahedron* 67(32): 5832-5840.