



**UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO**

**División Académica de Ciencias Básicas**



**TESIS**

**SÍNTESIS Y EVALUACIÓN CITOTÓXICA DE 2-ARIL-7,8-DIHIDROQUINOLIN-  
6(5H)-ONAS.**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

**DOCTORADO EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA**

PRESENTA:

**M.C. Diego Díaz Bautista**

Director:

Dr. Ever A. Blé González (UJAT)

Dr. Roberto Martínez (UNAM)

Cunduacán, Tabasco, México, octubre 2023



UNIVERSIDAD JUÁREZ  
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



DIRECCIÓN

División  
Académica  
de Ciencias  
Básicas




12 de octubre de 2023

**M.C. DIEGO DÍAZ BAUTISTA**  
**PASANTE DEL DOCTORADO EN CIENCIAS**  
**CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA**  
**PRESENTE**

Por medio del presente y de la manera más cordial, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado "**Síntesis y evaluación citotóxica de 2-aril-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-onas**", en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL para obtener el grado de Doctor en Ciencias con Orientación en Química Orgánica.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE.

  
DRA. HERMICENDA PÉREZ VIDAL  
DIRECTORA



DIVISIÓN ACADÉMICA DE  
CIENCIAS BÁSICAS

C.c.p.- Archivo

DIR'DRA.HPV/JP'DRA.EAM/elgl

Miembro CUMEX desde 2008  
**Consortio de**  
**Universidades**  
**Mexicanas**  
UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Km.1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tab., México.  
Tel/Fax: (993) 3581500 Ext. 6701 E-Mail: direccion.dach@ujat.mx  
www.ujat.mx

# CARTA DE AUTORIZACIÓN

El que suscribe, autoriza por medio del presente escrito a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para que utilice tanto física como digitalmente la tesis de doctorado denominada "SÍNTESIS Y EVALUACIÓN CITOTÓXICA DE 2-ARIL-7,8-DIHIDROQUINOLIN-6(5H)-ONAS" de la cual soy autor y titular de los Derechos de autor.

2

La finalidad del uso por parte de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de la antes mencionada, será única y exclusivamente para difusión, educación y sin fines de lucro; autorización que hace de manera enunciativa más no limitativa para subirla a la Red Abierta de Bibliotecas Digitales (RABID) y a cualquier otra red académica con las que la Universidad tenga relación institucional.

Por lo antes manifestado, libero a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de cualquier reclamación legal que pudiera ejercer respecto al uso y manipulación de la tesis mencionada y para los fines estipulados en este documento.

Se firma la presente la en la ciudad de Cuncucacán Tabasco a los 27 días del mes de octubre del año 2023.

**AUTORIZÓ**



**DIEGO DÍAZ BAUTISTA**

**192A25001**

# DEDICATORIAS

- **Dedico este trabajo a Dios por brindarme la fuerza, inteligencia y sabiduría para poder llevar a cabo este proyecto solo Él sabe todas las situaciones académicas y personales que pasé durante este trayecto y aunque muchas de las situaciones creí que no las superaría Tú siempre estuviste ahí conmigo y sacaste lo mejor de mí en cada momento ahora entiendo que no eran problemas, eran retos que dejaron aprendizajes para toda mi vida. Solo me resta decir: Jehová es mi pastor y nada me faltará.**
- **A mis padres por todo el apoyo incondicional que me han brindado a lo largo de mi vida solo quiero decirles: Gracias!!!**
- **A mis abuelas Marina Luciano Jiménez † y a Ercilia López Canul † y mi abuelo Romeo Díaz Hernández † siempre los recordaré con mucho amor.**

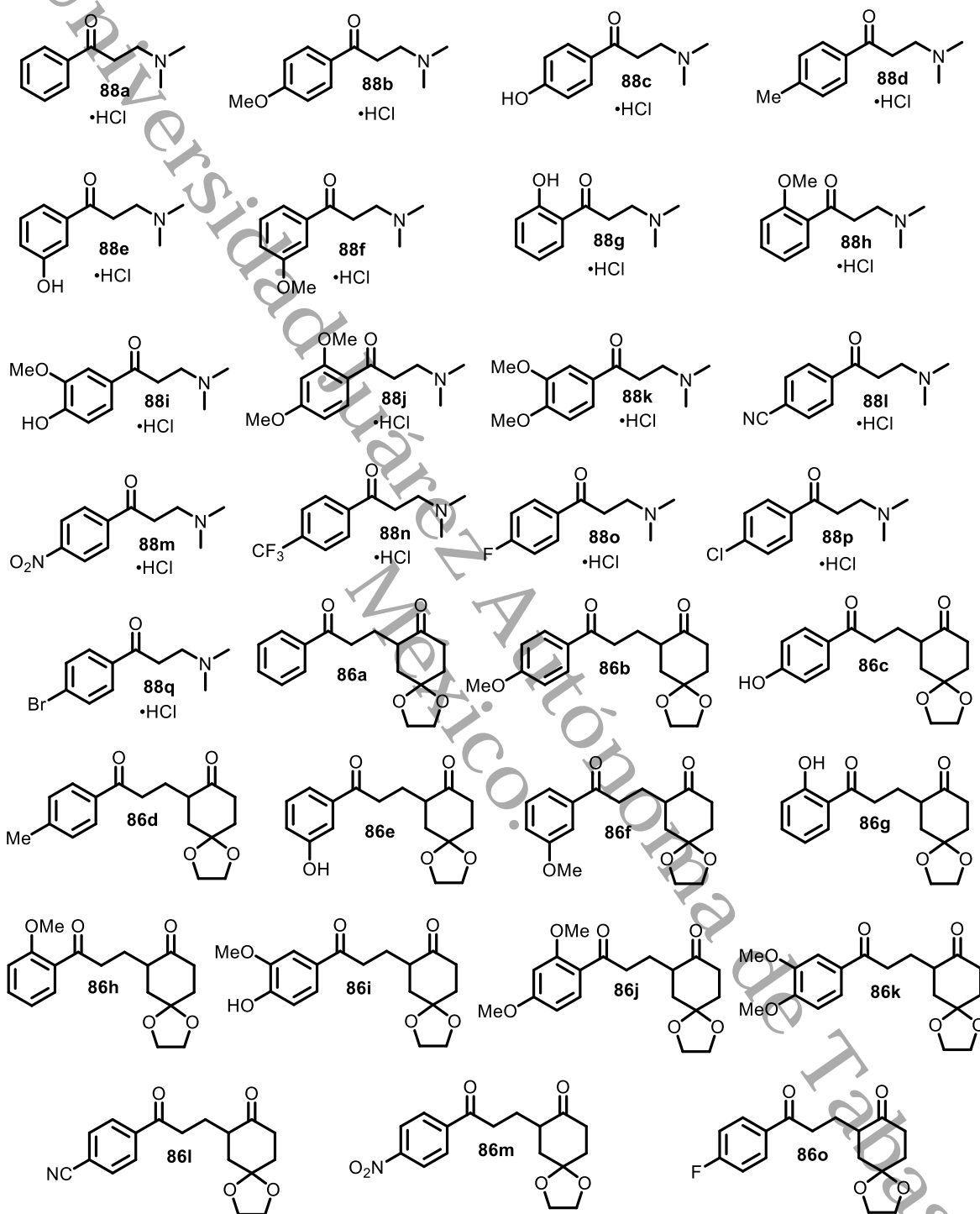
## AGRADECIMIENTOS

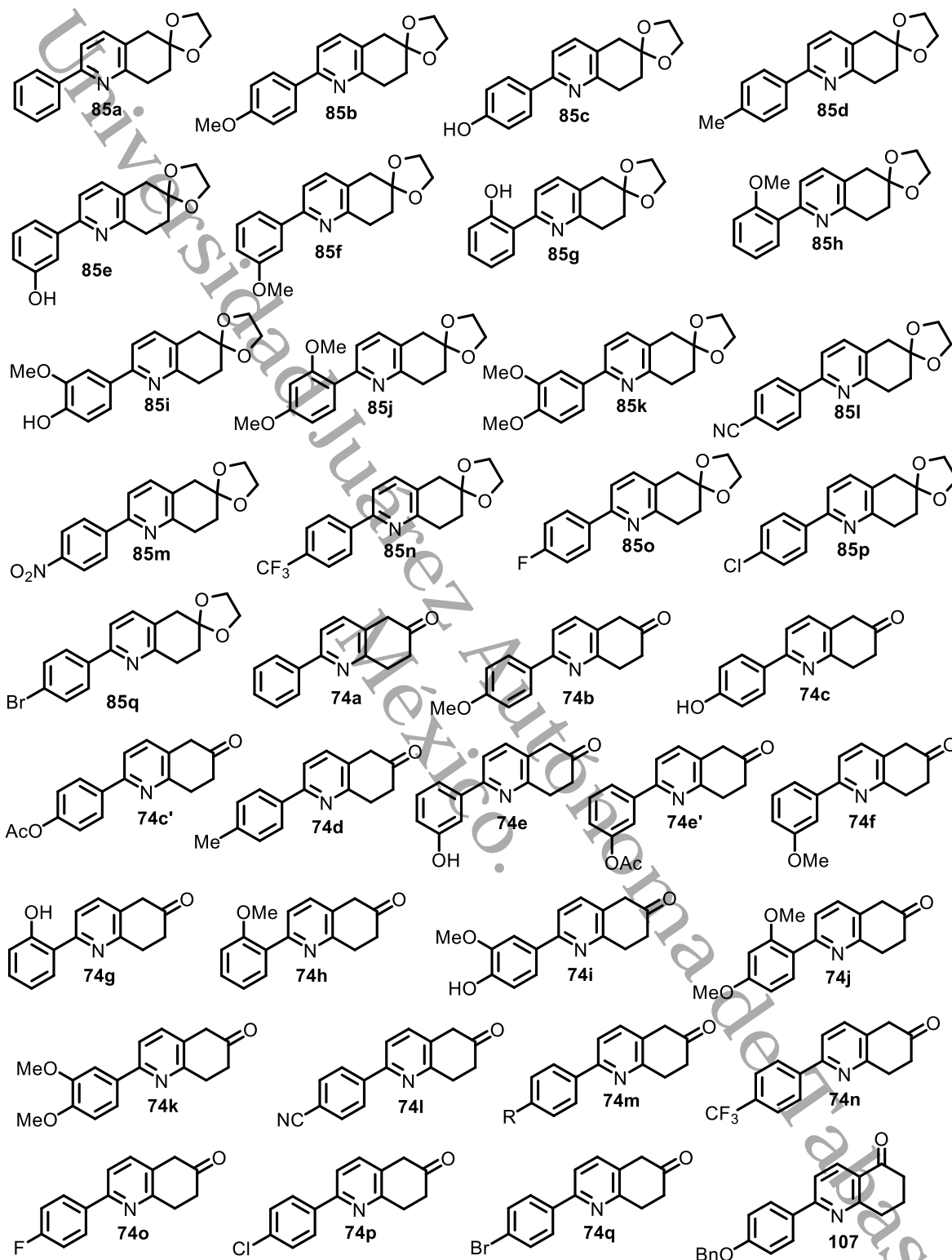
- A la UJAT por ser mi casa de estudios y permitirme desarrollar mis estudios de posgrado.
- Al Dr. Ever A. Blé González por recibirme como su estudiante, por los conocimientos transmitidos y por las oportunidades brindadas.
- A mi comité tutor por los comentarios y apoyo durante mis estudios de posgrado.
- Al Dr. Roberto Martínez por recibirme en su laboratorio 2-11 del Instituto de Química.
- A todos mis profesores que dentro y fuera del aula me formaron como químico y también como persona.
- Al personal técnico del Instituto de Química por su apoyo en la realización de las técnicas de IR, EM y RMN.
- A la maestra María Teresa Ramírez Apan por la realización de las pruebas citotóxicas.
- A la Dra. Rosa María Chávez Santos por su asesoramiento técnico dentro del laboratorio, la parte espectroscópica y estar al pendiente de mi dentro y fuera del instituto.
- Al CONACYT por la beca doctoral otorgada CVU:788219.
- Al CONACYT por la financiación con el proyecto A1S-16584
- A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México por la financiación con el proyecto IN204619.
- A mis padres, hermanos y familiares que estuvieron conmigo en los momentos más difíciles.
- A mis amigos dentro y fuera del mundo de la química que siempre me hicieron pasar un buen rato, me sacaron una risa o simplemente me escucharon y aconsejaron.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>AIBN</b>	Azobisisobutironitrilo
<b>ATR</b>	Reflectancia total atenuada
<b>CCF</b>	Cromatografía de capa fina
<b>DABCO</b>	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
<b>DART</b>	Análisis directo en tiempo real
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>EM</b>	Espectrometría de masas
<b>Hex</b>	Hexano
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Coherence
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamiento
<b>MHz</b>	Mega Hertz
<b>Me</b>	Metilo
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>min</b>	Minuto
<b><i>m/z</i></b>	relación masa carga
<b>NBS</b>	<i>N</i> -Bromosuccimida
<b>NH<sub>4</sub>OAc</b>	Acetato de amonio
<b>p.f.</b>	Punto de fusión
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Resonancia magnética nuclear de protón
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
<b>s</b>	singulete
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b>TEA</b>	Trietilamina

## ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS





# ÍNDICE

## Contenido

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>1.1 El cáncer en la actualidad.</b> .....	1
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	3
<b>2.1. Síntesis de 5(6H)-dihidroquinolinonas con actividades biológicas reportadas.</b> .....	3
<b>2.2. Síntesis reportadas del núcleo base de 2-aril-6(5H)-dihidroquinolinona.</b> .....	5
<b>2.3. Antecedentes por Martínez y colaboradores.</b> .....	7
<b>2.4. Optimización del compuesto líder.</b> .....	9
<b>3. MARCO TEORICO</b> .....	12
<b>3.1 Reacción de Mannich.</b> .....	12
<b>3.2 Adición de Michael.</b> .....	14
<b>3.3 Síntesis de piridinas.</b> .....	17
<b>3.4 Síntesis de piridinas de Hantzsch.</b> .....	17
<b>3.5 Síntesis de piridinas de Kröhnke.</b> .....	19
<b>HIPÓTESIS</b> .....	22
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	22
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	22
<b>ANÁLISIS RETROSINTÉTICO</b> .....	23
<b>4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.</b> .....	24
<b>4.1. Síntesis de <math>\beta</math>-enaminona (77).</b> .....	24
<b>4.2. Síntesis del núcleo de piridina (75) por medio de Reacción tipo Bohlmann-Rahtz.</b> .....	26
<b>4.3. Propuesta de síntesis alternativa para la obtención de la molécula objetivo.</b> .....	30
<b>4.4. Síntesis de Bases de Mannich.</b> .....	31
<b>4.5. Síntesis de aductos de Michael.</b> .....	33
<b>4.6. Síntesis de piridinas.</b> .....	38
<b>4.7. Hidrólisis de cetales.</b> .....	41
<b>4.8. Síntesis de oximas.</b> .....	43
<b>4.9. Screening primario de moléculas obtenidas</b> .....	45
<b>4.10. Propuesta mecanística para la formación de dihidropiridina.</b> .....	49

5. ENSAYOS IN VITRO..... 51

5.1. Resultados de IC<sub>50</sub>..... 59

5.2. Resultados de índice de selectividad de compuestos obtenidos..... 61

7. PARTE EXPERIMENTAL..... 63

8. BIBLIOGRAFÍA..... 99

ANEXOS..... 103

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 El cáncer en la actualidad.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, en el 2020, según la OMS, se registraron casi 10 millones de muertes por esta enfermedad.<sup>1</sup> El cáncer se puede definir como la creación rápida de células anormales que crecen más allá de sus límites habituales y luego pueden invadir partes adyacentes del cuerpo para finalmente diseminarse a otros órganos. Algunos de los tipos de cáncer más comunes son los de mama, pulmón, colon, próstata, piel y estómago.<sup>2</sup> El descubrimiento de esta enfermedad en etapas tempranas puede ayudar a la recuperación del paciente con la terapia adecuada, algunas de las terapias utilizadas actualmente son la radioterapia, la cirugía, los tratamientos hormonales o la quimioterapia. El reto actual de los investigadores contra el cáncer es el desarrollo de nuevos fármacos que sean menos perjudiciales para los pacientes, más efectivos y generen menos resistencia. En el grupo de investigación del Dr. Martínez en el IQ de la UNAM se han desarrollado diferentes tipos de compuestos contra el cáncer como: pirroloisoquinolinas<sup>3</sup> y recientemente derivados de productos naturales.<sup>4</sup>

Por otra parte, el núcleo de dihidroquinolinona ha sido explorado recientemente por diferentes grupos de química medicinal y se ha encontrado que posee actividad como antitumoral, antituberculosos y como agentes citotóxicos. Algunos ejemplos de la actividad biológica de este tipo de compuestos son los reportados por Kantevari<sup>5, 6</sup> *et al* donde probaron diferentes tipos de 5(6H)-dihidroquinolinonas como **1** (figura 1) contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv con resultados prometedores, Valderrama<sup>7, 8</sup> y colaboradores probaron una serie de 5(6H)-dihidroquinolinonas fusionadas con quinonas como **2** (figura 1) como agentes antitumorales, Kaliprasanna<sup>9, 10</sup> *et al* sintetizaron diferentes tipos de 5(6H)-dihidroquinolinonas como **3** (figura 1) que fueron probadas en diferentes líneas citotóxicas con resultados interesantes. Por otra parte, este núcleo puede ser derivatizado a otros compuestos como lo demuestran los trabajos desarrollados por Kantevari<sup>11</sup> *et al* donde se sintetizaron diferentes tipos de hidrazinacarbotioamidas **4** (figura 1) las cuales resultaron tener mejores actividades contra *Mycobacterium*

*tuberculosis* H37Rv que sus dihidroquinolinonas precursoras y también la derivatización para obtener **6** (Figura 1) que igual fueron probados contra *tuberculosis*. Aunque el núcleo de la dihidroquinolinona es muy interesante, cabe señalar que no todos los isómeros han sido estudiados en química medicinal probablemente la explicación sea debido a que, sintéticamente hablando, acceder a las 5(6*H*)-dihidroquinolinonas es más sencillo ya que los materiales de partida son comúnmente compuestos 1,3-dicarbonílicos con metilenos que se pueden activar de manera más simple.<sup>12, 13</sup> Para la investigación presente es interesante saber cómo afecta la posición del carbonilo en la actividad biológica, por esta razón decidimos hacer el estudio de 2-aril-7,8-dihidroquinolin-6(5*H*)-onas y evaluar su potencial como agentes citotóxicos. Las síntesis descritas para obtener el núcleo de 2-aril-7,8-dihidroquinolin-6(5*H*)-onas son limitadas, esto debido a su complejidad para obtener el carbonilo en la posición deseada, los reportes existentes se basan en ciclaciones intramoleculares para obtener el anillo de ciclohexano a partir de piridinas funcionalizadas,<sup>14</sup> a partir de hidrólisis de éteres de enoles de sustratos complicados de obtener<sup>15, 16</sup> y por último la más reciente centrado en la formación del anillo de piridina a partir de reacciones entre aminas propargílicas y compuestos carbonílicos mediado por cobre.<sup>17</sup> Por lo tanto, debido a lo descrito anteriormente en este trabajo desarrollamos la síntesis y evaluación citotóxica de 2-aril-7,8-dihidroquinolin-6(5*H*)-onas **5** como posibles moléculas contra el cáncer.

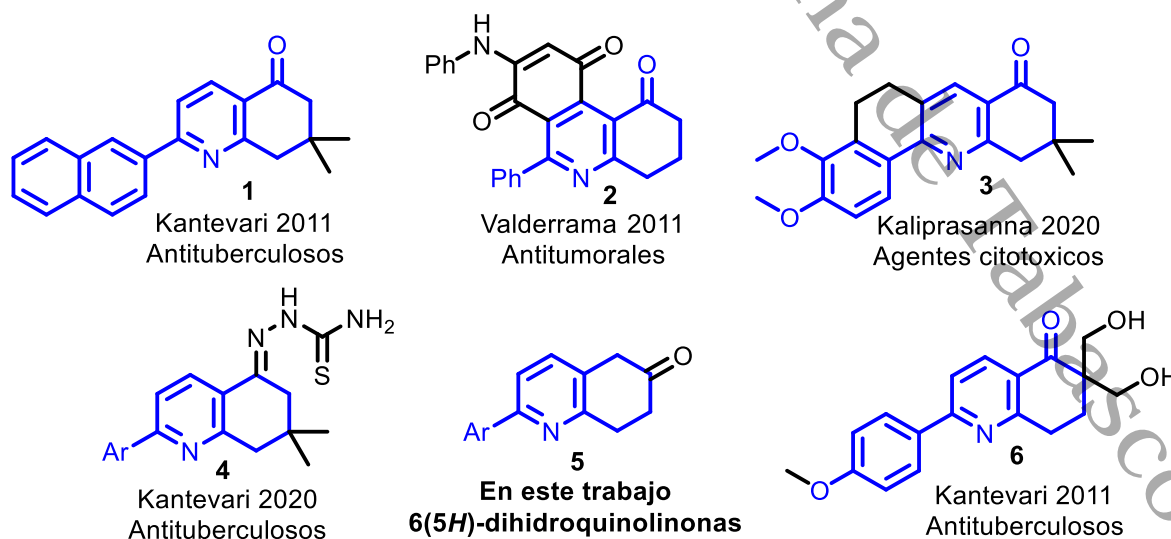
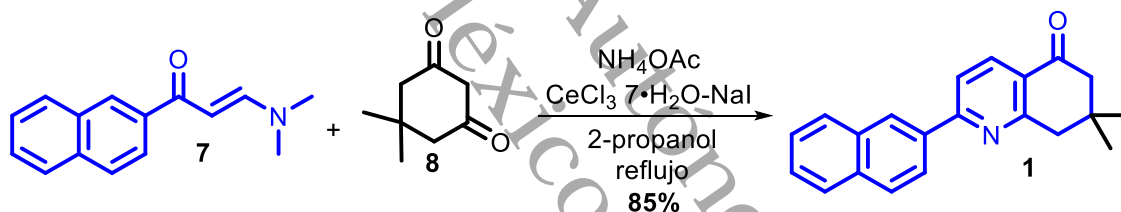


Figura 1. Usos de 5(6*H*)-dihidroquinolinonas y derivados en química medicinal.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Síntesis de 5(6H)-dihidroquinolinonas con actividades biológicas reportadas.

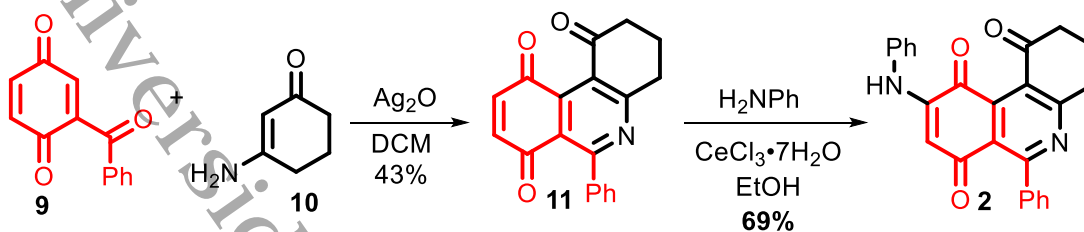
Kantevari y colaboradores reportaron la síntesis de una serie de 5(6H)-dihidroquinolinonas donde su estrategia se basó en la síntesis del anillo de piridina a partir de una serie de  $\beta$ -enaminonas como **7** (Esquema 1) y compuestos 1,3-dicarbonílicos como dimedona **8** mediante una adición de Michael que *in situ* reaccionarían con acetato de amonio para formar el anillo de piridina correspondiente **1** en 85% de rendimiento. Estos compuestos fueron probados contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv y los resultados fueron prometedores con concentraciones mínimas inhibitorias de hasta 1.56  $\mu$ M.<sup>5</sup>



Esquema 1. Síntesis de 5(6H)-dihidroquinolinonas reportada por Kantevari *et al.*

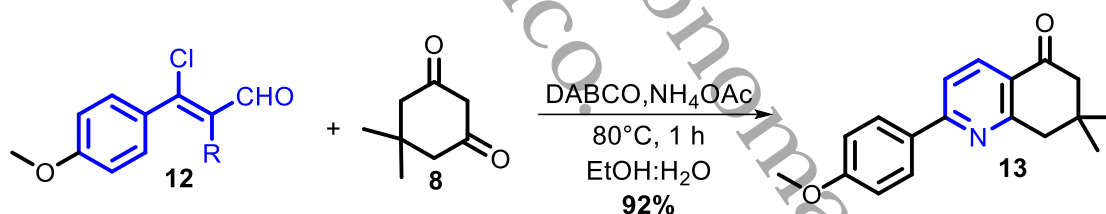
Por otra parte, Valderrama *et al* probó diferentes anillos de 5(6H)-dihidroquinolinonas sustituidos fusionados con anillos de quinonas como antitumorales. La síntesis de estos compuestos fueron a partir de las quinonas **9** (Esquema 2) y 3-aminociclohex-2-en-1-ona **10** mediante una adición de Michael para formar el correspondiente compuesto 1,5-dicarbonílico seguido de la reacción intramolecular con el grupo amino presente, formando el correspondiente ciclo de seis miembros seguido por la oxidación mediada por óxido de plata formó el producto deseado **11**, en un segundo paso de reacción se llevó a cabo la adición de tipo aza-Michael de anilina a la quinona presente en **10** que proporcionó el

compuesto **2**. Cabe destacar que los IC<sub>50</sub> que se obtuvieron para este ejemplo fueron menores a los de etopósido que fue usado como control positivo.<sup>8</sup>



Esquema 2. Síntesis de 5(6H)-dihidroquinolinonas fusionadas con quinonas reportado por Valderrama.

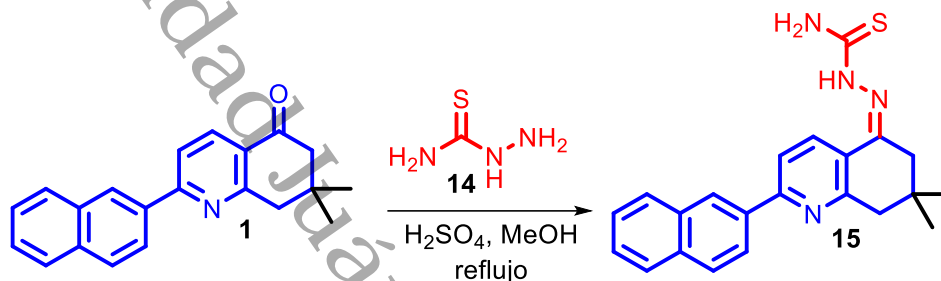
Subhabrata reportó la síntesis de 5(6H)-dihidroquinolinonas empleando aldehídos  $\beta$ -cloro- $\alpha,\beta$ -insaturados **12** y dimedona **8** haciendo uso de la reacción de Knoevenagel (Esquema 3), en la cual emplearon 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y acetato de amonio en medio acuoso, obtuvieron los productos **13** en rendimientos mayores al 90%. Estos productos fueron probados en ensayos citotóxicos usando células HeLa los cuales resultaron interesantes donde destacaron los compuestos grupos metoxilos en el anillo de fenilo como el compuesto **3** (Figura 1) y **13** (esquema 3).<sup>9</sup>



Esquema 3. Síntesis de 5(6H)-dihidroquinolinonas reportado por Subhabrata.

Por otra parte, Kantevari *et al* en la búsqueda de compuestos contra la tuberculosis al notar que las 5(6H)-dihidroquinolinonas resultaron compuestos prometedores decidió formar derivados de las 5(6H)-dihidroquinolinonas y los probó en la cepa de Mycobacterium tuberculosis H37Rv. Debido a su naturaleza química existen varias formas de transformar dicha molécula, algunas de las que se nos vienen a la mente pueden ser adiciones a carbonilo, condensaciones de tipo aldólica, alquilaciones que formen enlaces C-C y hasta oxidaciones bencílicas las cuales en muchos casos

podrían ayudarnos a formar diferentes heterociclos. Para este ejemplo observamos que Kantevari condensó en el carbonilo presente en **1** con la tiosemicarbazida **14** para formar la correspondiente tiosemicarbazona **15** (Esquema 4) que al probar contra *Mycobacterium tuberculosis* resultó en la mejoría de la actividad biológica con concentraciones mínimas inhibitorias menores a sus correspondientes 5(6H)-dihidroquinolinona precursora **1**.<sup>11</sup>



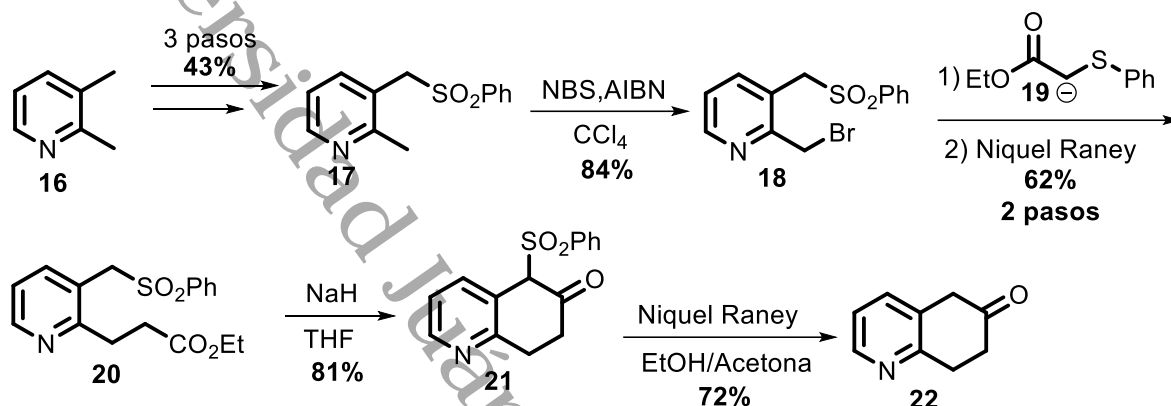
Esquema 4. Derivatización de 5(6H)-dihidroquinolinonas reportada por Kantevari.

## 2.2. Síntesis reportadas del núcleo base de 2-aril-6(5H)-dihidroquinolinona.

Estos ejemplos ayudan a comprender mejor el potencial que tiene este núcleo en la química medicinal, sin embargo, es de notar que los esfuerzos en este trabajo fueron para la síntesis del núcleo de 2-aril-6(5H)-dihidroquinolinona por lo que se decidió explorar en la bibliografía las formas que existen para sintetizar este núcleo y se encontraron tres de ellas <sup>14, 15, 17</sup> las cuales se describen a continuación.

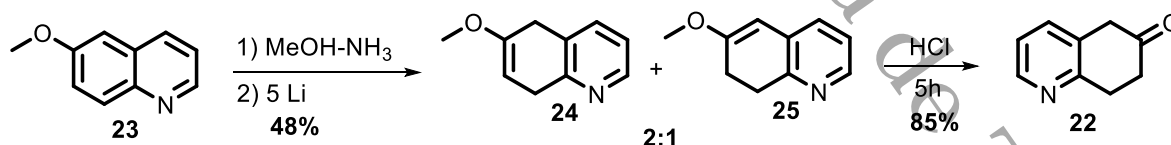
Ghera y colaboradores describieron la síntesis del núcleo de 6(5H)-dihidroquinolinona (Esquema 3) a partir de 2,3-lutidina **16** mediante tres pasos de reacción que consistieron en una bromación, sustitución nucleofílica y oxidación obtuvieron el compuesto **17** con 43% de rendimiento para todo el proceso, posteriormente realizaron una bromación bencílica para obtener el producto **18** en un 84% de rendimiento, la reacción entre el derivado bromado **18** y el anión **19** seguido del tratamiento con níquel Raney formó el compuesto **20** en un 62% de rendimiento para ambos pasos, este intermediario sería clave para propiciar la ciclación intramolecular 6-exo-trig mediada por hidruro de sodio que generó la

ciclohexanona deseada **21** en 81% de rendimiento. Por último, la remoción del grupo sulfonilo utilizando Nickel Raney dio acceso al núcleo de 6(5*H*)-dihidroquinolinona **22** con un 72% de rendimiento para el último paso y un 13% global a partir de 2,3-lutidina.<sup>14</sup>



**Esquema 5. Síntesis del núcleo de 6(5*H*)-dihidroquinolinona reportado por Ghera.**

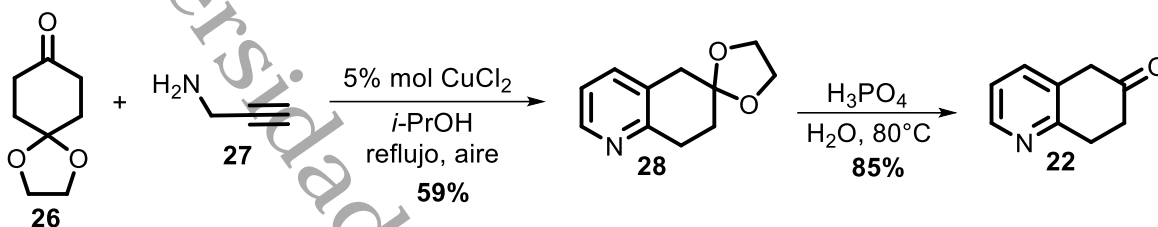
Remers y colaboradores reportaron la síntesis del núcleo de 6(5*H*)-dihidroquinolinona en dos pasos de reacción (Esquema 6) a partir de la reducción de Birch de **23** mediada por el sistema litio-amoniaco<sup>15</sup> que les dio acceso a la mezcla de enoles de éter **24** y **25** en una relación 2:1 respectivamente con un rendimiento del 48%, en un segundo paso se procedió a la hidrólisis de los enoles con ácido clorhídrico que proporcionó el producto **22** con un 85% de rendimiento para el último paso y 41% global.<sup>16</sup>



**Esquema 6. Síntesis del núcleo de 6(5*H*)-dihidroquinolinona reportado por Remers.**

Por último, el reporte más reciente en el año de 2021 es del grupo de Volochnyuk donde describe una metodología mediada por cobre haciendo reaccionar una serie de cetonas cíclicas y propargilamina lo que les dio como resultado diferentes piridinas sustituidas (Esquema 7). La reacción entre 1,4-ciclohexanodiona **26** y

propargilamina **27** mediada por cloruro de cobre formó el intermediario avanzado **28** con un 59% de rendimiento, este intermediario se sometió a calentamiento de ácido fosfórico en medio acuoso para obtener el compuesto deseado **22** en 85% de rendimiento para el último paso y 50% global.<sup>17</sup>



Esquema 7. Síntesis del núcleo de 6(5H)-dihidroquinolinona reportado por Volochnyuk.

Hasta el momento según la investigación bibliográfica realizada, son las únicas síntesis reportadas para este núcleo en específico y como para el presente estudio se requiere la sustitución en la posición 2 del anillo de piridina, también se buscó bibliografía referente a esto sin embargo no se tuvo éxito encontrando referencias que hablen de ello. Aunque por la conocida química que tiene la piridina se puede suponer que una propuesta podría ser formar los correspondientes *N*-óxidos<sup>18, 19</sup> de piridina seguido de la cloración en la posición 2 para luego tratar de hacer algún acoplamiento de Suzuki es probable que en el proceso existan muchas limitantes como los rendimientos de reacción cuando se quieran formar los *N*-óxidos, además faltaría probar la etapa de acoplamiento Suzuki y verificar si se pueden obtener gran variedad de ácidos arilborónicos.

### 2.3. Antecedentes por Martínez y colaboradores.

Por otra parte, en el laboratorio de Martínez del IQ de la UNAM se han desarrollado diferentes tipos de compuestos de tipo azepinonas que han sido interesantes contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv y cáncer. Para acceder a este tipo de compuestos comúnmente se obtiene primero la oxima correspondiente (figura 2) se encontró que la oxima **29** tuvo un casi 59% de inhibición en la línea de cáncer de

K562 de leucemia. Este dato fue muy interesante y se podría considerar un compuesto líder, además es de resaltar que el núcleo que lo precede es el de las 5(6H)-dihidroquinolinonas y también es de notar que existe una estructura de tipo bifenilo la cual se forma con el anillo de benceno y el anillo de piridina.

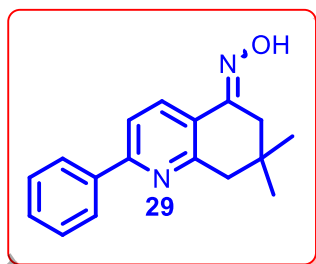


Figura 2. Compuesto líder por Martínez y colaboradores.

Debido a esto se realizó una búsqueda bibliográfica de estructuras bifenílicas semejantes a la oxima **29** con el fin de comparar su actividad biológica. Los resultados de esta búsqueda nos llevaron a los trabajos reportados por Roma<sup>20</sup> y Sarachine<sup>21</sup> *et al* donde reportan que las moléculas **30** y **31** (Figura 3) son agonistas del receptor de estrógeno  $\beta$  y se ha demostrado que los agonistas de estrógeno  $\beta$  se pueden utilizar en líneas celulares como leucemia mieloide aguda. Por lo tanto, aunque no se encontró una razón aparente de la actividad en la línea de K-572 (leucemia mieloide crónica) sí se logró encontrar información valiosa sobre la actividad de este tipo de compuestos.

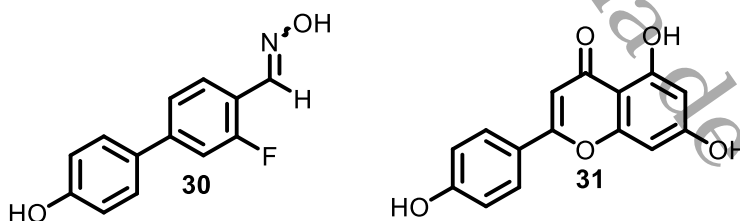


Figura 3. Compuestos agonistas del receptor de estrógeno  $\beta$ .

Por lo tanto, debido a que no se ha explorado el potencial de las 6(5H)-dihidroquinolinonas en el ramo de la química medicinal, además de los antecedentes de las 2-aryl-5(6H)-dihidroquinolinonas y los bifenilos como agonistas de estrógeno  $\beta$  en este trabajo se desarrolló la síntesis de las oximas de 6(5H)-

dihidroquinolinonas y se probaron como agentes citotóxicos en siete diferentes líneas celulares.

#### 2.4. Optimización del compuesto líder.

Según lo encontrado en los compuestos reportados por Roma y Sarachine,<sup>20, 21</sup> existen requerimientos estructurales para que un agonista se una con el receptor de estrógeno  $\beta$  e interactúen con los residuos de ácido glutámico E305 e histidina H475. Estas interacciones se llevan a cabo por grupos que puedan realizar puentes de hidrógeno como aceptores y donadores. En el caso de las moléculas reportadas por Roma y Sarachine se pudo observar que el anillo de benceno está sustituido con un hidroxilo en la posición 4. Basándonos en lo anterior anexando este grupo al anillo de benceno en nuestra molécula líder **29** daría como resultado la molécula **32** con mayor afinidad al receptor de estrógeno  $\beta$ .

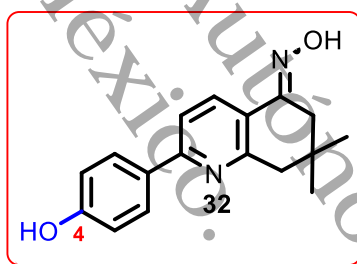


Figura 4. Nuevo compuesto líder a evaluar.

Para saber si hipótesis era correcta nos apoyamos en estudios de docking computacional realizados en la UNAM por el Dr. Rodrigo Aguayo Ortiz de la Facultad de Química de la UNAM. Debido a que **31** existe como agonista co-cristalizado en el receptor de estrógeno  $\beta$  se utilizó como referencia para hacer el docking computacional del compuesto propuesto **32** del cual se obtuvo el siguiente resultado.

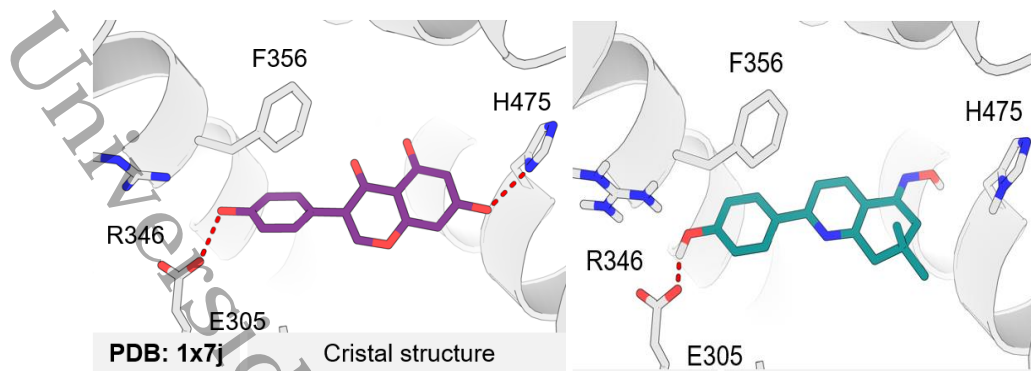


Figura 5. Docking para el compuesto 32.

La adición del grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo de benceno favorece la interacción con E305, sin embargo, no hubo interacción de H475 con la oxima, esto llevó a la hipótesis que si se cambia la posición de la oxima de la posición 5 a la posición 6 del anillo de tetrahydroquinolina podría mejorar la interacción con H475, por lo cual se propusieron las moléculas **33** y **34** (Figura 6).

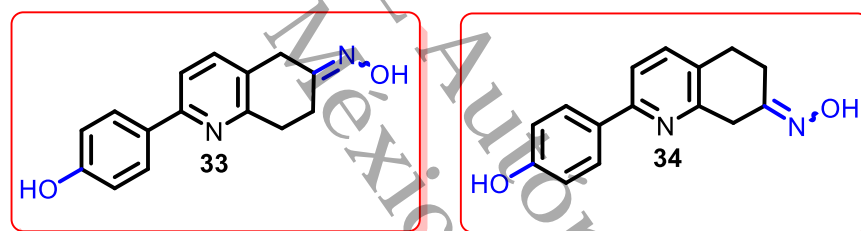
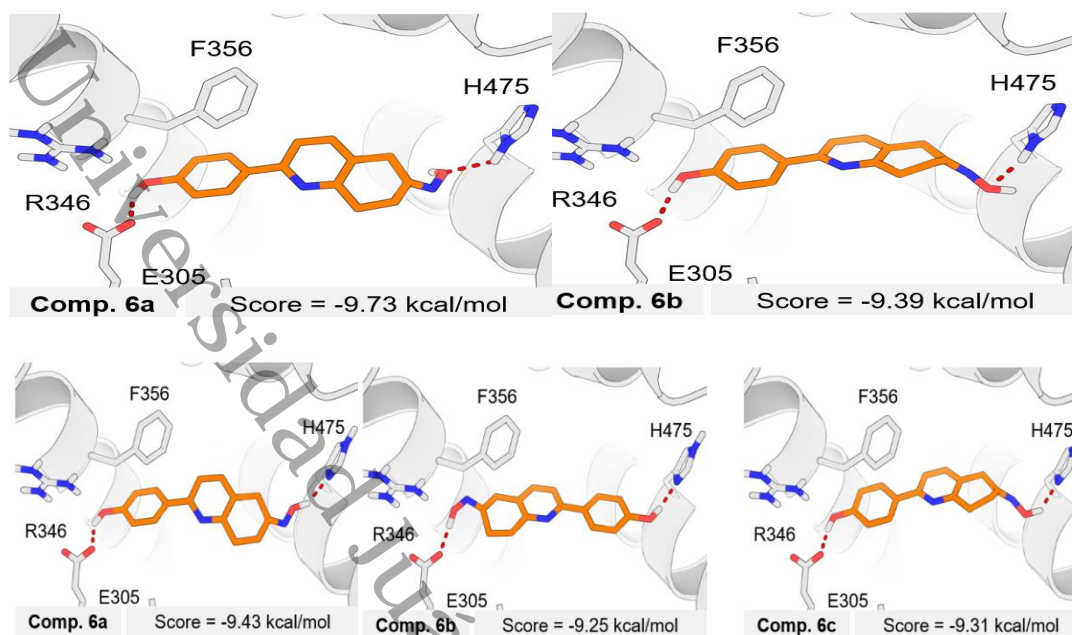


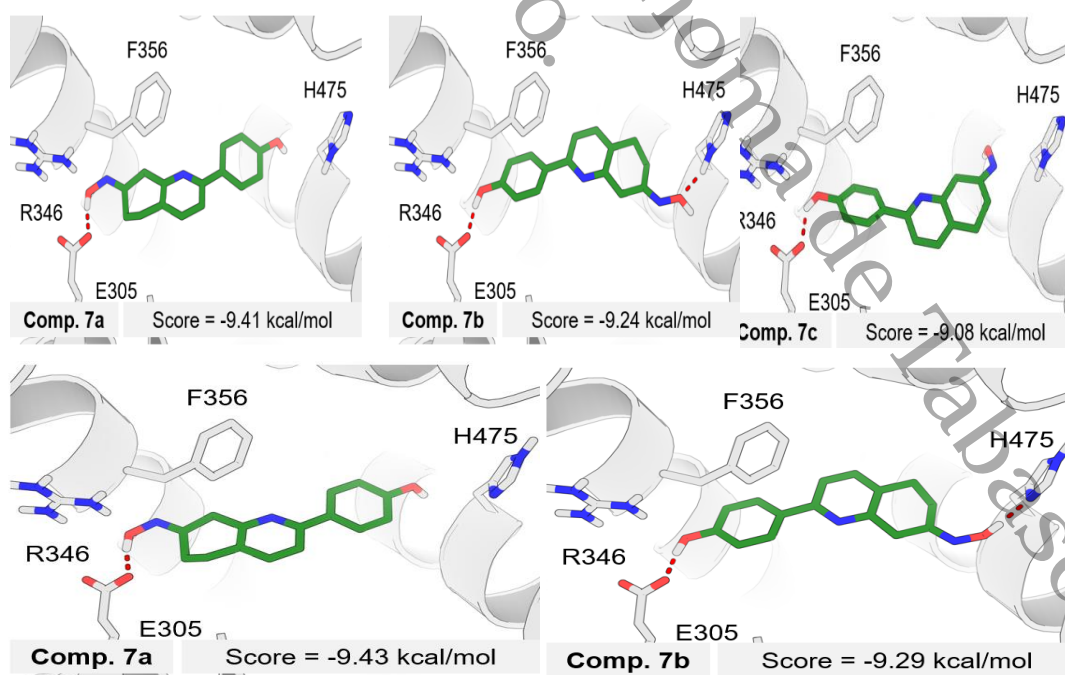
Figura 6. Oximas a evaluar para optimizar la estructura.

El docking para la molécula **33** se llevó a cabo y mostró que la interacción con H475 mejora a pesar de los diferentes tautómeros de histidina, isómeros de oxima que se pudieran existir o las conformaciones que el anillo de tetrahydroquinolina pudiera adoptar. Es interesante observar que la oxima se puede unir a E305 y el fenol a H475, lo que indica que es muy probable que se una al receptor de manera adecuada y pueda mostrar actividad biológica.



**Figura 7. Docking para el compuesto 33.**

Continuando con el docking para **34**, los resultados mostraron que las interacciones para el compuesto solo se logran en algunos casos dependiendo del tautómero de la histidina presente en H475 y de la conformación que tenga la molécula lo cual no garantiza que se una satisfactoriamente al receptor y pone en duda la actividad biológica.



**Figura 8. Docking para el compuesto 34.**

Una vez analizados los resultados obtenidos del docking a las moléculas **32,33 y 34** se concluyó lo siguiente: es necesario el grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo de benceno para que exista interacción con E305, la posición de la oxima en el anillo de ciclohexano sí influye en las interacciones, por lo tanto, la oxima **33**, según el docking, muestra mejor interacción con H475 comparado con el isómero **34** y por lo tanto podría tener mejores potenciales para unirse al estrógeno  $\beta$ .

Una vez que se definió el compuesto **34** como molécula objetivo se investigó algunas reacciones clave para poder llegar a este compuesto por lo tanto estas reacciones son abordadas en el marco teórico para tener clara la manera en que proceden y pueden ayudar a la presente investigación.

### 3. MARCO TEORICO

#### 3.1 Reacción de Mannich.

La reacción de Mannich es una de las reacciones de formación de enlaces C-C fundamentales e importantes en la síntesis orgánica. La reacción de Mannich soporta una gran diversidad de grupos funcionales y, por lo tanto, ha tenido un crecimiento continuo en el campo de la química orgánica. La literatura acerca de la reacción de Mannich proporciona una evidencia sobresaliente de la diversidad y aplicaciones de la reacción. La reacción de Mannich es un método clásico para la preparación de  $\beta$ -amino cetonas y aldehídos (bases de Mannich) y, como tal, es uno de los tipos de reacción básicos más importantes en química orgánica, es el paso clave en la síntesis de numerosos productos farmacéuticos y naturales. Las bases de Mannich y sus derivados, como los 1,3-aminoalcoholes o los aceptores de Michael, que se forman fácilmente a partir de las bases de Mannich, son intermediarios sintéticos particularmente versátiles y encuentran un gran uso, por ejemplo, en química medicinal.

En 1903, B. Tollens y Von Marle<sup>22</sup> observaron que la reacción de acetofenona con formaldehído y cloruro de amonio conducía a la formación de una amina terciaria. Sin embargo, fue Carl Mannich<sup>23</sup> quien fue el primero en reconocer el enorme

significado de este tipo de reacción, y fue él quien extendió la química a una metodología sintética de amplia base a través de la investigación sistemática.

En la práctica, los aldehídos o cetonas enolizables sirven como sustrato con un CH-ácido para las reacciones de Mannich. En la variante más importante, el compuesto carbonilo se calienta con formaldehído y un clorhidrato de amina en un disolvente prótico. Sin embargo, la reacción de Mannich clásica tiene limitaciones como la falta de selectividad y reacciones aldólicas competitivas. Para superar estas limitaciones, las variantes modernas de la reacción de Mannich utilizan iminas preformadas, enolatos, uso apropiado de catalizadores y condiciones de reacción.

Las características generales de la reacción son:

- 1) Presencia de un metileno activado (en su posición  $\alpha$  a un grupo carbonilo) usualmente suele ser un aldehído o una cetona alifáticos o aromáticos, derivados de ácidos carboxílicos o compuestos 1,3- dicarbonílicos.
- 2) Sólo se pueden utilizar aminas alifáticas primarias y secundarias como base o en su forma de clorhidratos, ya que las aminas aromáticas tienden a no reaccionar.
- 3) El compuesto de carbonilo no enolizable suele ser formaldehído.
- 4) Cuando la amina utilizada es primaria, el compuesto de  $\beta$ -amino carbonilo formado inicialmente puede sufrir una reacción adicional para producir finalmente un derivado de *N,N*-dialquilo (una amina terciaria); sin embargo, con aminas secundarias, la sobrealquilación no es un problema.
- 5) El medio de reacción suele ser un disolvente prótico como etanol, metanol, agua o ácido acético para asegurar una concentración suficientemente alta del ion electrofílico iminio, que es responsable de la aminoalquilación.

A continuación, en la Figura 9 se describe el mecanismo de la reacción de Mannich.

Como primer paso se lleva a cabo la condensación entre la amina **37** y el aldehído **39** previamente activado con el catalizador ácido del medio que forma el hemiaminal

40, luego la eliminación de agua produce el ion iminio 41, por otra parte, la cetona 35 se enoliza con el ácido del medio que desplaza el equilibrio hacia el enol 42 este enol ataca nucleofílicamente al ion iminio 41 y forma el intermediario 43 que al final al perder un protón se produce la base de Mannich deseada 38.

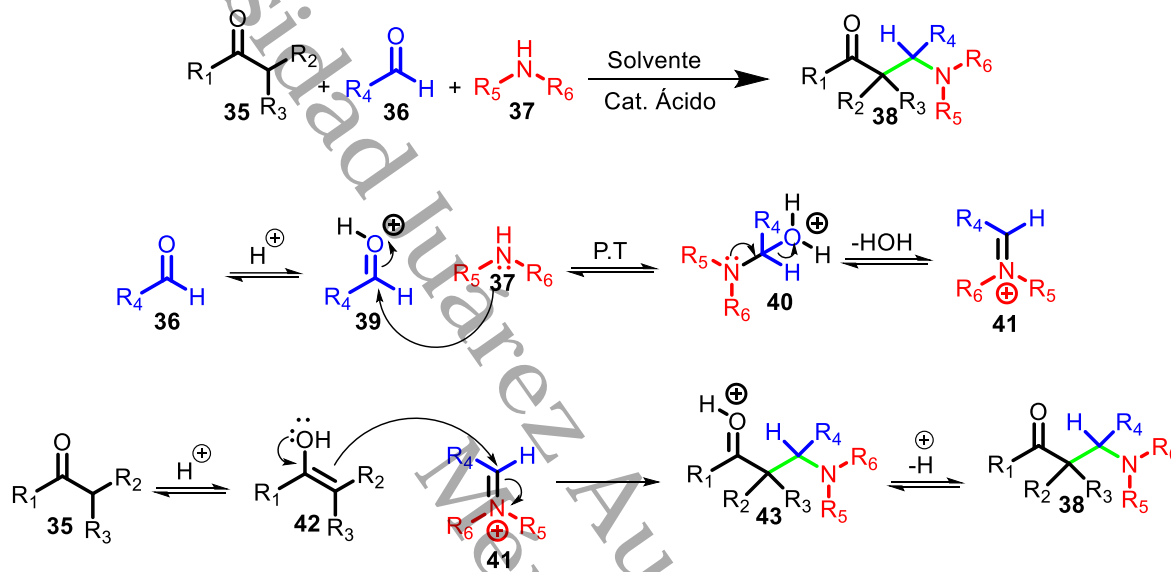


Figura 9. Mecanismo de la reacción de Mannich

### 3.2 Adición de Michael.

Otra de las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono más prometedoras está representada por la reacción de Michael. Ha jugado un papel vital en la síntesis orgánica tanto en el laboratorio como en la industria. Es una reacción entre un nucleófilo llamado donador de Michael y una olefina activada llamada aceptor de Michael que da lugar a la formación de un enlace covalente entre ellos. Los grupos funcionales como aminas, tioles, acetoacetatos y fosfinas actúan como donadores de Michael, mientras que el acrilonitrilo, las maleimidas, las acrilamidas, los metacrilatos de alquilo, los aldehídos  $\alpha,\beta$  insaturados y los ésteres de acrilato actúan como aceptores de Michael. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador tanto homogéneo como heterogéneo. Existen diferentes tipos de reacciones de adición de Michael, como fosfa-Michael,<sup>24</sup> oxa-

Michael,<sup>25</sup> tio-Michael<sup>26</sup> y aza-Michael,<sup>27</sup> y también se conocen como reacciones de adición hetero-Michael y se aplican ampliamente en reacciones intermoleculares o intramoleculares para obtener diversos productos a través de la formación de enlaces carbono-heteroátomo.

El primer ejemplo de un nucleófilo de carbono que se adiciona a un doble enlace deficiente en electrones fue publicado en 1883 por T. Komnenos,<sup>28</sup> quien observó la fácil adición del anión de malonato de dietilo al malonato de etilideno. Sin embargo, no fue hasta 1887 que A. Michael investigó sistemáticamente la reacción de aniones estabilizados con sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados; durante este estudio descubrió que el malonato de dietilo se añadía a través del doble enlace del cinamato de etilo en presencia de etóxido de sodio para producir un diéster de ácido pentanodioico sustituido.<sup>29</sup> Unos años más tarde, en 1894, demostró que no sólo los enlaces dobles deficientes en electrones sino también los enlaces triples pueden servir como sustratos para los nucleófilos de carbono.<sup>30</sup> Este método de formación de nuevos enlaces carbono-carbono se hizo muy popular a principios del siglo XX y, en la actualidad, la adición de nucleófilos de carbono estabilizado a los sistemas  $\pi$  activados se conoce como adición de Michael (o reacción de Michael) y los productos se denominan aductos de Michael. Actualmente, sin embargo, todas las reacciones que implican la adición 1,4 (adición conjugada) de prácticamente cualquier nucleófilo a sistemas  $\pi$  activados también se denominan adición de Michael.

Las características generales de esta reacción son:

- 1) El nucleófilo (donador de Michael) puede derivarse de la desprotonación de compuestos activados por CH tales como aldehídos, cetonas, nitrilos, compuestos de  $\beta$ -dicarbonilo, etc., así como de la desprotonación de heteroátomos.
- 2) Según el tipo y la fuerza del grupo atractor de electrones (grupo estabilizador de carga negativa), es posible el uso incluso de bases relativamente débiles (p. ej.,  $\text{Et}_3\text{N}$ ).
- 3) Se puede llevar a cabo la reacción usando solo una cantidad catalítica de base.

- 4) La estructura del alqueno o alquino activado (aceptor de Michael) puede variar mucho sin embargo algunos ejemplos más comunes son derivados de acrilonitrilo, maleimidas, o acrilamidas, metacrilatos de alquilo, aldehídos  $\alpha,\beta$  insaturados, cetonas propargílicas y ésteres de acrilato.
- 5) La reacción se puede realizar tanto en disolventes próticos como apróticos.
- 6) Existen versiones intermoleculares e intramoleculares.
- 7) La reacción puede ser altamente diastereoselectiva cuando tanto el donante como el aceptor de Michael tienen una estereoquímica definida.
- 8) Se han desarrollado versiones asimétricas, el principal inconveniente de la adición de Michael es que otros procesos pueden competir con la adición 1,4 deseada, como la adición 1,2 y la autocondensación del nucleófilo de carbono, pero la elección cuidadosa del medio de reacción y el uso de aditivos pueden suprimir las reacciones no deseadas.

Como primer paso en la adición de Michael (Figura 10) se describe la reacción ácido base entre el compuesto carbonílico **44** (donador de Michael) utilizando una base para formar el enolato **47**, este enolato ataca nucleofilicamente al sistema  $\alpha$ - $\beta$  insaturado **45** (aceptor de Michael) para formar el intermediario **48**, por último, la base dona el hidrógeno al enolato para formar el aducto de Michael **46**.

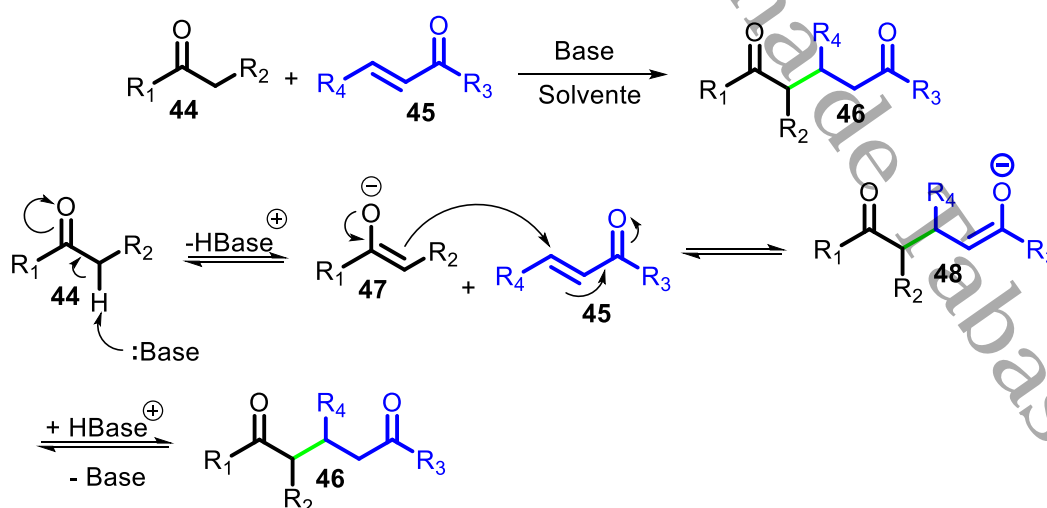


Figura 10. Mecanismo de adición de Michael.

### 3.3 Síntesis de piridinas.

La piridina se define como un heterociclo aromático de seis miembros con cinco átomos de carbono y un átomo de nitrógeno. Esta molécula heterocíclica participa en varias reacciones químicas, como adiciones organocatalizadas a derivados de carbonilo y reacción de transferencia de acilo.<sup>31</sup> Sus derivados tienen un enorme uso en la obtención de fármacos con actividad cardiovascular,<sup>32</sup> antiinflamatorio,<sup>33</sup> ansiolítico,<sup>34</sup> y neurógeno por mencionar algunas.<sup>35</sup> Algunas de las moléculas de piridina importantes se muestran en la Figura 11.

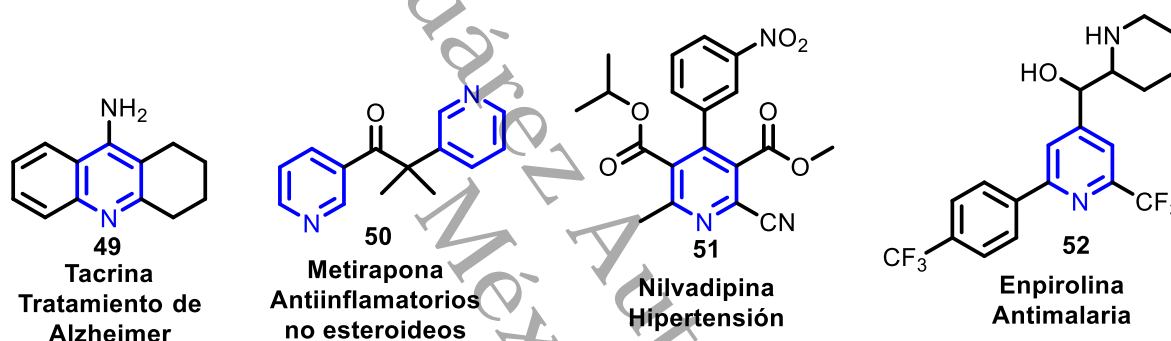


Figura 11. Piridinas utilizadas actualmente contra diversas enfermedades.

Debido a la importancia de las piridinas en diversas áreas se han diseñado diversas maneras de obtener dichos compuestos, siendo uno de los métodos sin duda más utilizados el propuesto por Hantzsch el cual se describe a continuación.

### 3.4 Síntesis de piridinas de Hantzsch.

En 1882, A. Hantzsch<sup>36</sup> condensó dos moles de acetoacetato de etilo con un mol de acetaldehído y amoníaco para obtener una dihidropiridina simétrica completamente sustituida. Inicialmente asignó la estructura como 2,3-dihidropiridina, pero luego se demostró que era una 1,4-dihidropiridina. La condensación *one-pot* de un  $\beta$ -cetoéster o un compuesto de 1,3 dicarbonilo con un aldehído y amoníaco para preparar 1,4 dihidropiridinas se conoce como síntesis de dihidropiridinas de Hantzsch. Con frecuencia, los productos de 1,4-dihidropiridina se

oxidan espontáneamente a las correspondientes piridinas sustituidas, pero en el caso de dihidropiridinas estables debido a la presencia de grupos electrodonadores y electroattractores, el uso de un agente oxidante como ácido nítrico, óxido de manganeso o ácido nitroso son necesarios.<sup>37</sup>

Las características generales de la reacción son:

- 1) Como aldehído se pueden utilizar aldehídos alifáticos, aromáticos, heterocíclicos y  $\alpha,\beta$ -insaturados
- 2) Como amina son adecuados amoníaco o aminas primarias
- 3) El dicarbonilo es normalmente un  $\beta$ -cetoéster acíclico o cíclico,  $\beta$ -cetoaldehído o una 1,3-dicetona
- 4) El producto de la reacción es una dihidropiridina simétrica, que se forma con un rendimiento bueno o excelente
- 5) Si los sustituyentes C3 y C5 son atractores de electrones (p. ej., acilo, nitro, sulfonilo), la dihidropiridina es lo suficientemente estable como para ser aislada.
- 6) Las condiciones de reacción pueden variar desde medios básicos hasta soluciones fuertemente ácidas, y la elección de las condiciones debe optimizarse para cada sistema.

El mecanismo de reacción propuesto para la formación de las piridinas de Hantzsch (Figura 12) inicia con el ataque nucleofílico del enol **57** al aldehído **54** que produce como resultado el aldol **58**, en un segundo paso la pérdida de agua forma el compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado **59**. Por otro lado, una segunda molécula del compuesto 1,3-dicarbonílico **53** se condensa con amoníaco que luego de la eliminación de agua forma la enamina **61**, esta enamina ataca nucleofilicamente al compuesto  $\alpha,\beta$  insaturado **59** que forma la imina **62**, esta se isomeriza a la enamina **63**, el grupo amino presente en **63** propicia la ciclación 6-exo-trig que tras la eliminación de agua forma la dihidropiridina **55** y por último la oxidación produce la piridina deseada **56**.

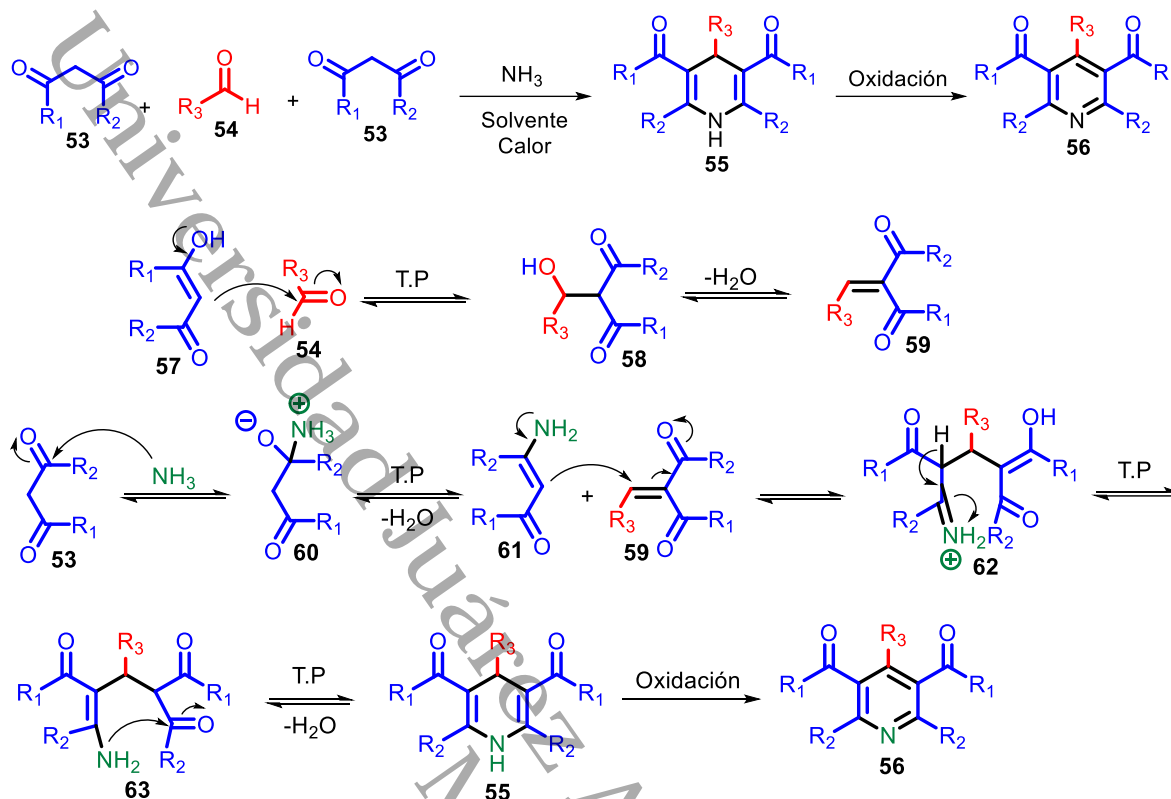


Figura 12. Mecanismo de reacción para la formación de las piridinas de Hantzsch.

### 3.5 Síntesis de piridinas de Kröhnke.

Otro método de síntesis de piridinas clásico e interesante es el método de Kröhnke descrito en 1961 por F. Kröhnke y W. Zeher<sup>38</sup> donde bromuro de fenacilo isoquinolinio reacciona con benzalacetofenona en condiciones básicas para producir una isoquinolinio betaína, que tras el tratamiento con acetato de amonio en ácido acético a temperatura de reflujo produce 2,4,6-trifenilpiridina con un rendimiento moderado. Esta secuencia sintética fue una forma nueva y eficiente de acceder a piridinas altamente sustituidas. La condensación de sales de acilmetilpiridinio con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y amoníaco para dar piridinas sustituidas se conoce como síntesis de piridinas de Kröhnke.

Las características generales de la reacción son:

- 1) Las  $\alpha$ -halocetonas se preparan a partir de las correspondientes metilcetonas usando condiciones estándar de halogenación (p. ej.,  $\text{Br}_2$ ).

- 2) Las  $\alpha$ -halocetonas se mezclan con piridina para producir las sales de acilmetilpiridinio requeridas que se consideran equivalentes de 1,3-dicetona.
- 3) La gran ventaja del método es que a diferencia de la síntesis de dihidropiridina de Hantzsch, no es necesaria la oxidación (deshidrogenación), ya que la piridina se forma directamente.
- 4) El patrón de sustitución de los dos componentes puede variar ampliamente, desde grupos alquilo simples hasta grupos arilo y heteroarilo sustituidos.
- 5) Las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas se pueden utilizar directamente o en forma de las bases de Mannich correspondientes, que en las condiciones de reacción dan las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

El mecanismo propuesto para la formación de las piridinas por el método de Kröhnke (Figura 18) a partir de acetilpiridinas, una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada y acetato de amonio inicia con la abstracción del hidrógeno de la acetilpiridina **64** para formar el enolato correspondiente **67**, este enolato ataca nucleofílicamente al sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado **65** por medio de una adición de Michael que forma el intermediario **68**, en un siguiente paso la condensación con amoníaco, transferencia de protón y pérdida de agua forma la imina **69**, la abstracción de un hidrógeno con ayuda del ion acetato propicia la formación de la enamina **70**, que ataca intramolecularmente al carbonilo en una ciclación 6-exo-trig que forma el anillo de seis miembros **71**. La abstracción de un protón propicia la eliminación del anillo de piridina generando el intermediario **72**, este intermediario elimina agua con ayuda de los protones que están en el medio y forma **73** que con la eliminación de un segundo protón produce la piridina deseada **66**.

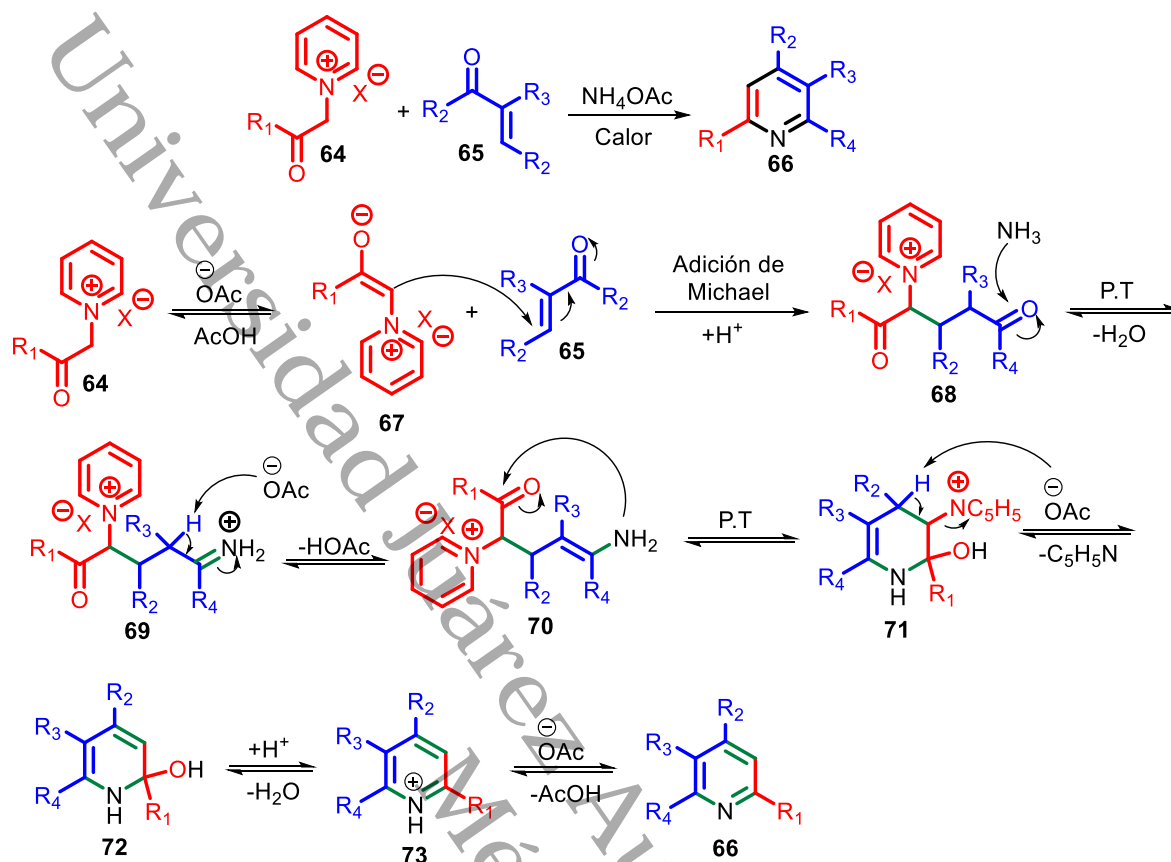


Figura 13. Mecanismo de reacción para la formación de las piridinas de Krohnke.

## HIPÓTESIS

Las oximas de 2-aril-6(5*H*)-dihidroquinolinonas pueden ser buenos agentes citotóxicos.

## OBJETIVO GENERAL

Sintetizar, caracterizar y evaluar *in vitro* una serie de oximas de 2-aril-6(5*H*)-dihidroquinolinonas en siete diferentes líneas celulares.

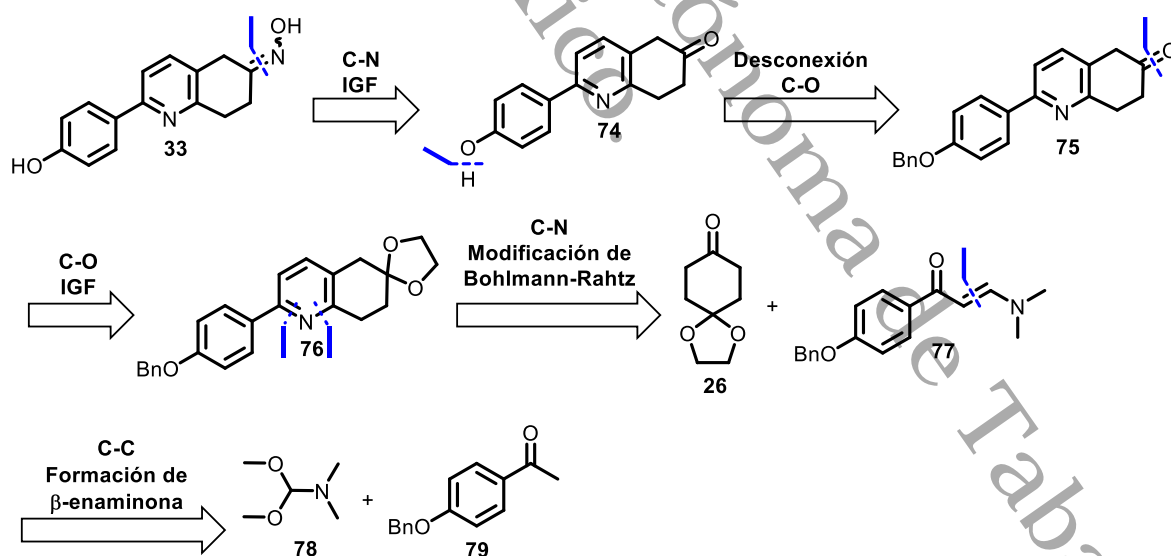
## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar las correspondientes 2-aril-7,8-dihidroquinolin-6(5*H*)-onas.
- Sintetizar las correspondientes oximas de 2-aril-7,8-dihidroquinolin-6(5*H*)-onas.
- Caracterizar por espectroscopía IR, RMN y espectrometría de masas las 2-aril-7,8-dihidroquinolin-6(5*H*)-onas obtenidas.
- Evaluar los compuestos obtenidos en ensayos citotóxicos *in vitro*.

## ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

De acuerdo con el análisis retrosintético del Esquema 8, la síntesis de la oxima **33** se podría llevar a cabo en cuatro pasos.

1. La oxima **33** podría ser producto de la oximación de la cetona **74**.
2. El hidroxilo presente en **74** puede provenir de la hidrogenólisis del O-bencilo en **75**.
3. La cetona presente en **75** puede ser producto de la desprotección del cetal presente en **76**.
4. La piridina **76** puede ser producto de una reacción modificada de Bohlmann-Rahtz entre la  $\beta$ -enaminona **77**, el monocetal de la 1,4-ciclohexanodiona **26** y acetato de amonio.
5. La  $\beta$ -enaminona **77** puede ser producto de la reacción entre la dimetilformamida dimetilacetal (DMF-DMA) **78** y la 4-benciloxiacetofenona **79**.

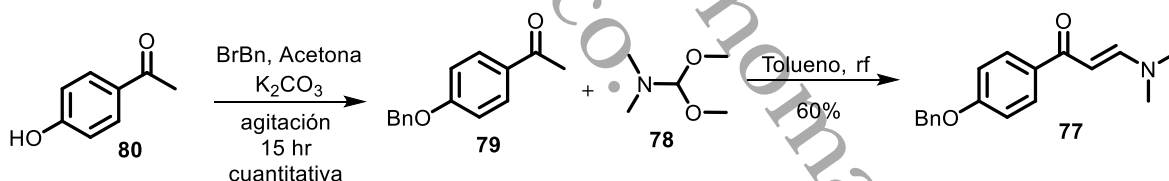


Esquema 8. Análisis retrosintético para la obtención de la oxima **33**.

## 4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.

### 4.1. Síntesis de $\beta$ -enaminona (77).

Como primer acercamiento a la síntesis de las 6(5H)-dihidroquinolinonas se decidió tratar de formar el núcleo utilizando la metodología de Kantevari<sup>39</sup> *et al* mediante la modificación de Bohlmann-Rahtz a partir de la  $\beta$ -enaminona **77** y el compuesto carbonílico **26**. Según el análisis retrosintético la primera actividad a realizar fue formar la 4-benciloxiacetofenona **79** utilizando la alquilación de Williamson entre 4-hidroxiacetofenona **80** y bromuro de bencilo.<sup>40</sup> El producto **79** se obtuvo sin problemas de manera cuantitativa como único producto por lo tanto se utilizó sin purificar en la siguiente reacción. La formación de la  $\beta$ -enaminona **77** utilizando la cetona **79** y DMF-DMA **78** calentando a reflujo de tolueno se obtuvo con 60% de rendimiento. El compuesto **77** se caracterizó por resonancia magnética nuclear de hidrógeno, carbono, espectrometría de masas y espectroscopía de infrarrojo. A continuación, se muestra los resultados del espectro de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C.



Esquema 9. Formación de  $\beta$ -enaminona **77**.

El espectro de resonancia magnética nuclear se analizó siguiendo la numeración de la Figura 15. Podemos observar la siguiente multiplicidad en el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno iniciando por 3.01 ppm observamos un singulete ancho (sa) que integra para seis hidrógenos que pertenecen a los metilos 1 y 1' unidos a la amina, después vemos por 5.11 ppm se observa un singulete (s) que integra para dos hidrógenos del metileno en posición bencílica 9, en 5.70 ppm existe un doblete (d) con  $J = 12.3$  Hz que integra para un hidrógeno y pertenece al carbono 3 del sistema  $\alpha$ - $\beta$  insaturado, en la región de aromáticos por 6.98 ppm

observamos un doblete (*d*) perteneciente al sistema AA'BB' que integra para dos hidrógenos con  $J= 8.8$  Hz de 7 y 7', el triplete (*t*) en 7.32 ppm con  $J= 7.3$  Hz e integra para un hidrógeno pertenece al carbono 12, el siguiente triplete (*t*) en 7.38 ppm integra para dos hidrógenos y tiene  $J= 7.6$  Hz pertenecientes a 11 y 11', el doblete de 7.43 ppm con  $J= 6.9$  Hz e integral de dos hidrógenos pertenecen a 10 y 10', el doblete (*d*) de 7.78 ppm con  $J= 12.3$  Hz e integral de un hidrógeno es el perteneciente al carbono 2 del sistema  $\alpha$ - $\beta$  insaturado, por último, la señal de 7.90 ppm con integral de dos hidrógenos y  $J= 8.8$  Hz son las del sistema AA'BB' pertenecientes a 6 y 6', este espectro se comparó con los reportados por la literatura y todas las señales coincidieron.

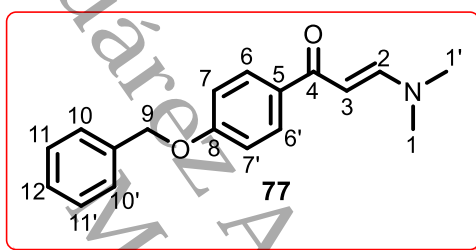


Figura 14. Compuesto 77 sintetizado.

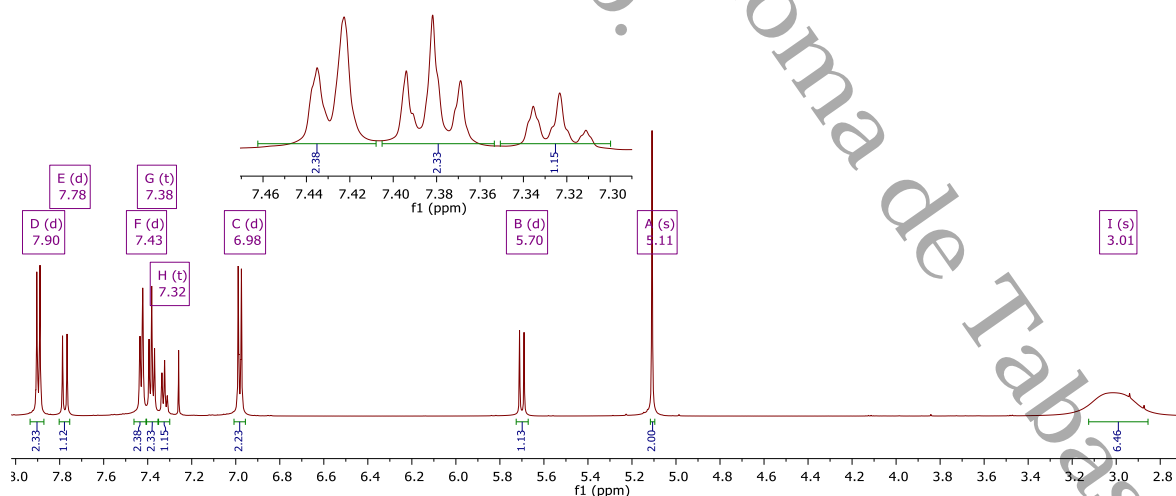
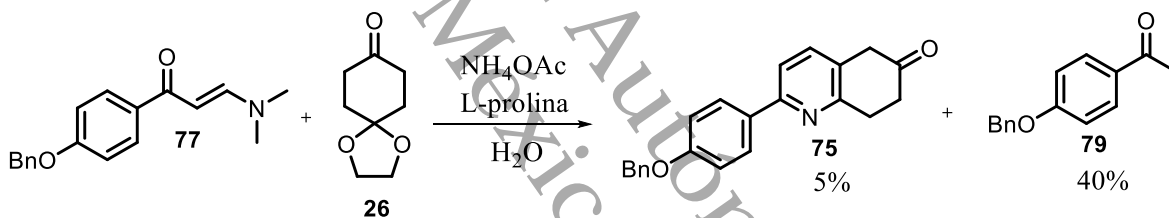


Figura 15. Espectro RMN  $^1\text{H}$  de (*E*)-1-(4-(benzoyloxi)fenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (77) 600 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

#### 4.2. Síntesis del núcleo de piridina (75) por medio de Reacción tipo Bohlmann-Rahtz.

Una vez que se obtuvo la materia prima necesaria para la formación de la 2-aril-6(5*H*)-dihidroquinolinona se decidió a probar la reacción en condiciones previamente reportadas por Kantevari *et al.* Cabe mencionar que en el caso de Kantevari utiliza compuestos 1,3 dicarbonílicos que tienen metilenos más reactivos que en nuestro sustrato **26**. La reacción consiste en hacer reaccionar la correspondiente  $\beta$ - enaminona **77**, 1,4-ciclohexanodiona monoetilencetal **26**, L-prolina y acetato de amonio a reflujo de agua por ocho horas. La purificación de la reacción fue algo tediosa debido a la gran cantidad de subproductos sin embargo el producto principal de la reacción fue la acetofenona *O*-bencilada **79** de partida con un 40% de rendimiento y entre los subproductos se encontró aparentemente el producto **75** con 5% de rendimiento.



Esquema 10. Síntesis de 75 utilizando la metodología de Kantevari.

A continuación, se discute los resultados del espectro de resonancia magnética nuclear. Por 2.01 ppm existe un triplete (*t*) que integra para dos hidrógenos y tiene una  $J= 7.2$  Hz, por 2.51 ppm al cual atribuimos a los correspondientes al C8, podemos observar otro triplete (*t*) que integra para dos hidrógenos y tiene  $J= 7.2$  Hz el cual se le atribuye a los correspondientes al C9, por 4.03 ppm se observa un singulete (*s*) que integra para dos hidrógenos y se le atribuye a C6, por 5.15 ppm hay otro singulete (*s*) que integra para dos hidrógenos y se le atribuye al metileno C15 del bencilo, la señal por 7.05 ppm integra para dos hidrógenos y es un doblete (*d*) con  $J= 8.8$  Hz se le atribuye a 12 y 12', los cinco hidrógenos del anillo de benceno correspondiente al bencilo los podemos observar los desde 7.38 ppm hasta 7.43 ppm, la señal de 7.85 ppm es un doblete (*d*) que integra para dos hidrógenos y

corresponden a 13 y 13' con  $J = 8.8$  Hz, ahora los únicos dos hidrógenos que nos hacen falta son 3 y 4 que corresponden a la piridina y cómo podemos observar las señales que nos restan por discutir son las que tenemos en 8.27 ppm que integra para un hidrógeno y tiene multiplicidad de singulete (s) lo cual no concuerda con lo que esperaríamos que para este caso sería un doblete (d) por otra parte la señal de 7.35 ppm integra para un hidrógeno y tiene multiplicidad de un triplete no completamente formado lo que nos pone en duda con respecto a nuestra propuesta que pudiera ser el producto **75**.

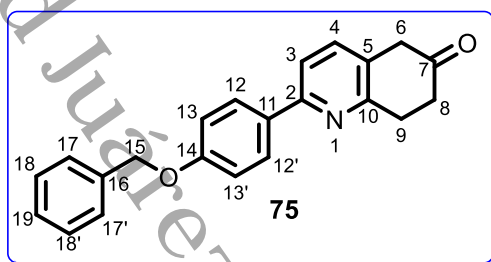


Figura 16. Compuesto **75** sintetizado.

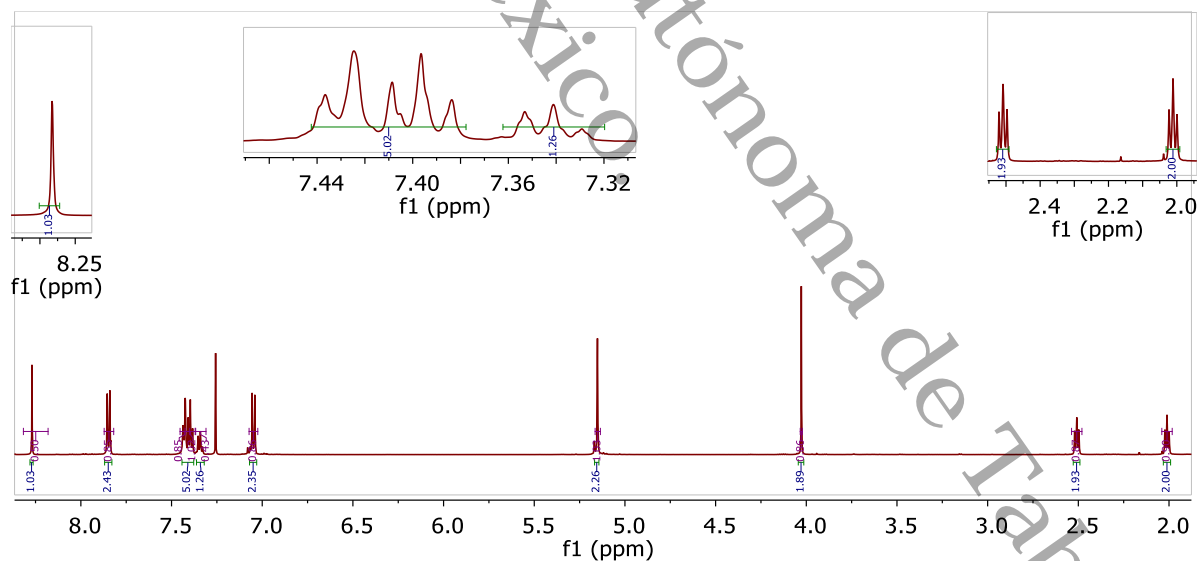


Figura 17. Espectro RMN  $^1\text{H}$  de 2-(4-(benzoyloxi)fenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (**75**) 600 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

Para obtener conclusiones acertadas del posible producto se realizó el experimento de DEPTQ, las señales que consideramos más importantes en el espectro y que más llamaron nuestra atención son que aparentemente existe un carbonilo según la señal de 193.91 ppm que correspondería al carbono 7 según la Figura 11, además, aparentemente existen seis carbonos *ipso* los cuales corresponderían a 2,5,10,11,14 y 16, por otra parte vemos cuatro metilenos en la región de alifáticos con desplazamiento químico de 34.0 ppm, 38.3 ppm, 64.8 ppm y 70.6 ppm que corresponderían a los carbonos de la ciclohexanona 6,8,9 y al del bencilo 15. Lo que evidentemente debió seguir era hacer un espectro de masas e infrarrojo sin embargo debido a la situación de COVID-19 vivida en el año 2020 y 2021 estuvimos muy limitados en cuestión de equipos en y no pudimos seguir caracterizando nuestra muestra aun así consideramos que la reacción no estaba funcionando de manera correcta ya que existían muchos subproductos y el principal era el producto de la reacción retroaldólica.

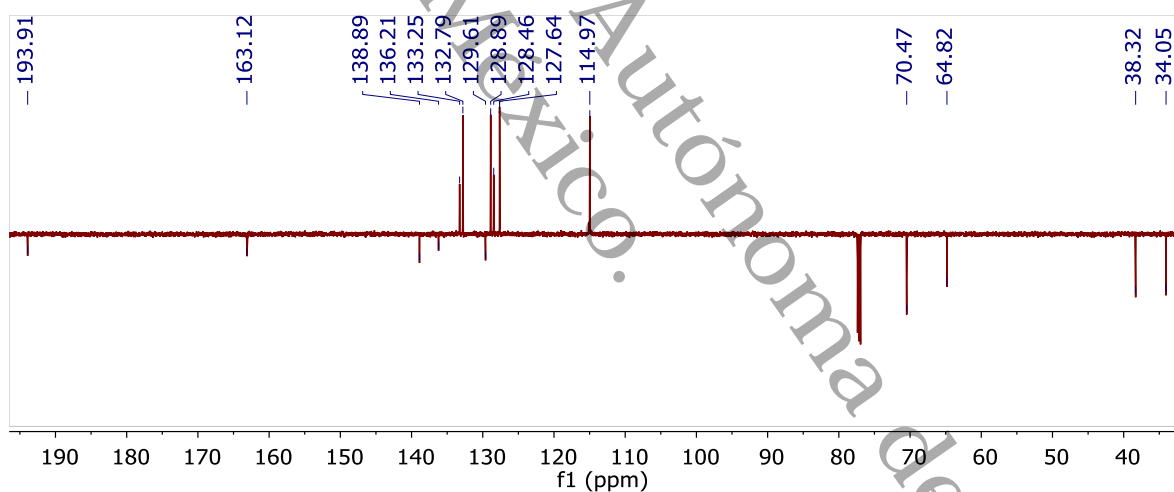


Figura 18. Espectro RMN DEPTQ de 2-(4-(benciloxi)fenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (75) 125 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

Tratando de dar una explicación a lo sucedido se propuso el siguiente mecanismo de reacción el cual inicia con la reacción entre L-prolina **81** y el monocetal de la 1,4-ciclohexanodiona **26** formando la enamina **82**, una vez formado este intermediario se lleva a cabo a la adición de Michael con la  $\beta$ -enaminona **77** que forma **83**, sin embargo en el proceso se infiere que es más rápida la reacción retroaldólica que

forma principalmente la cetona **79**, lo poco que alcanza a reaccionar forma el intermediario **83** y seguido de una hidrólisis proporciona el compuesto 1,5-dicarbonílico **84**, la reacción de acetato de amonio con el compuesto 1,5-dicarbonílico seguido de una ciclación 6-*exo*-trig produce el intermediario de dihidropiridina y este se oxida con el oxígeno presente en el aire formando la piridina deseada **76**, por último proponemos que el ácido acético que exista en el medio propicie la hidrólisis del cetal para formar el compuesto **75** deseado.

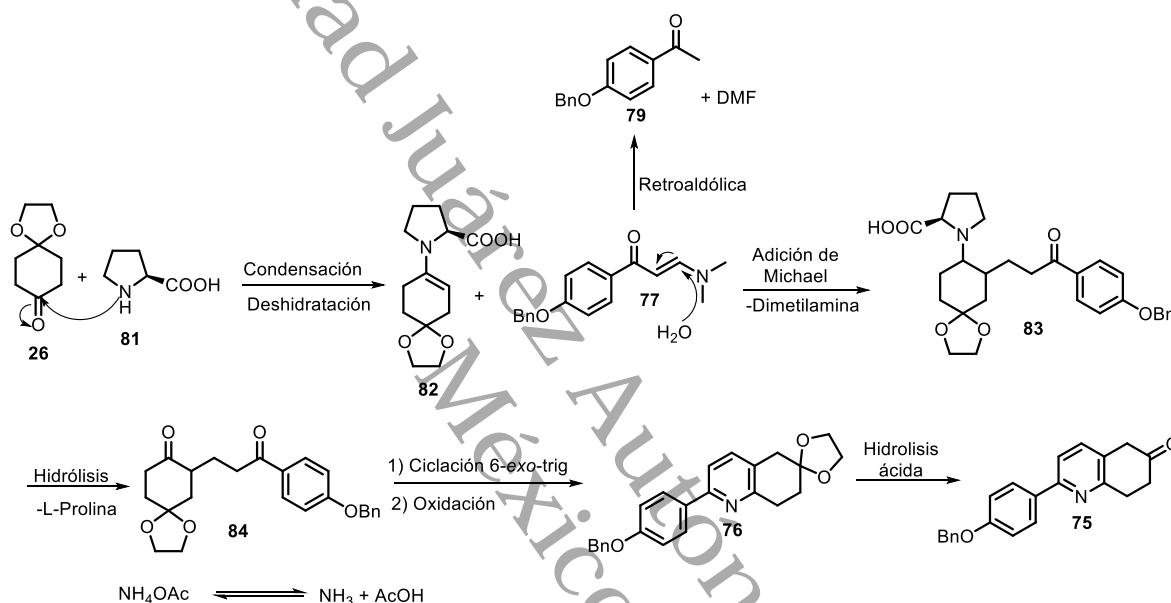


Figura 19. Mecanismo propuesto para la formación de **75**.

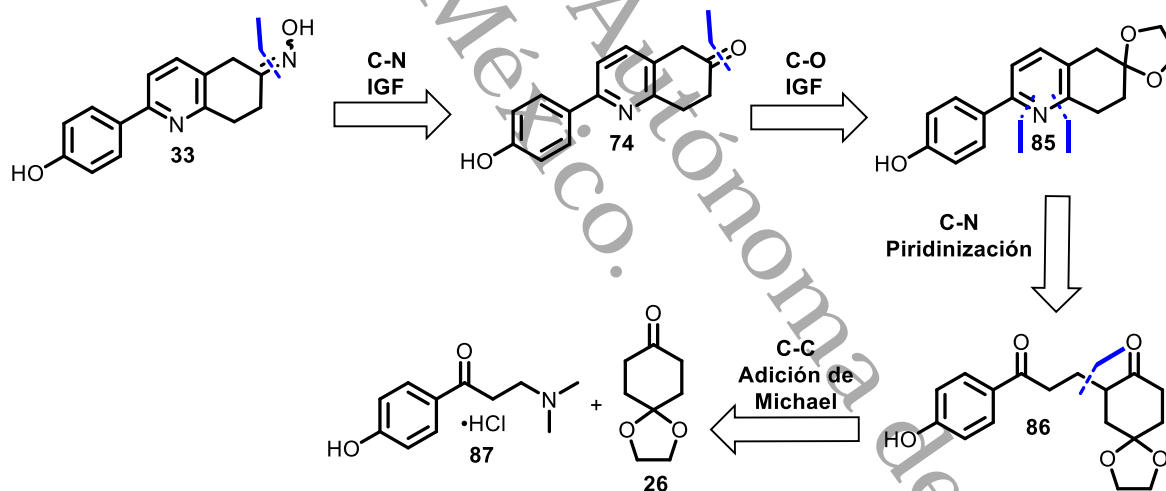
Aunque aparentemente se logró obtener un producto avanzado es de recalcar que la purificación de este fue muy tediosa, debido a la variedad de intermediarios que se obtenían en la reacción, además que el producto principal era la cetona **79** debido a la reacción retroaldólica lo que resulta comprensible si se compara la reactividad de la 1,3-ciclohexanodiona con la del sustrato utilizado en la presente reacción el monocetal de la 1,4-ciclohexanodiona **26**. Debido a esto, se decidió tratar de utilizar otra estrategia para obtener los compuestos deseados de manera más sencilla, en este caso era hacerlo a través de los compuestos 1,5-dicarbonílicos y a partir de ellos tratar de formar la piridina. Dicho esto, lo primero que se nos viene a la mente

es la conocida adición de Michael donde se utiliza un compuesto  $\alpha, \beta$ -insaturado y un compuesto carbonílico.

#### 4.3. Propuesta de síntesis alternativa para la obtención de la molécula objetivo.

Debido a las complicaciones descritas en la sección anterior se propuso una nueva ruta de síntesis descrita en el Esquema 11.

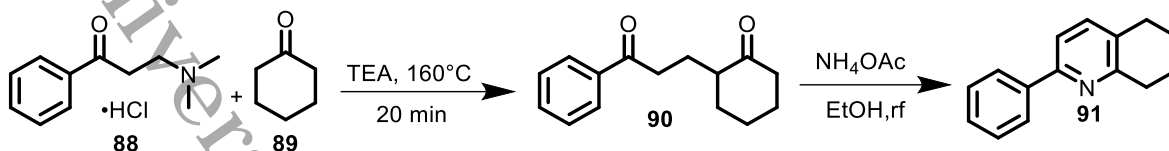
1. La oxima **33** puede provenir del carbonilo **74**.
2. El carbonilo de **74** puede ser producto de la desprotección del cetal **85**.
3. El núcleo de piridina **85** puede ser producto de la piridinización del compuesto 1,5-dicarbonílico **86**.
4. La dicetona **86** puede provenir de la edición de Michael entre el compuesto **87** y **26**.



Esquema 11. Síntesis de **33** utilizando la adición de Michael como paso clave.

Haciendo la exploración bibliográfica pertinente se encontró un reporte de Pfaltz<sup>41</sup> donde formaban piridociclohexanos utilizando bases de Mannich y enaminas derivadas de ciclohexanona para formar las correspondientes 1,5 dicetonas y con estas formar las piridinas con alguna fuente de nitrógeno. Por otra parte, Schenk<sup>42</sup> también ha reportado la formación de los 1,5 dicarbonílicos **90** a partir de la base de Mannich **88** y ciclohexanona **89** con altas temperaturas en tiempos cortos de

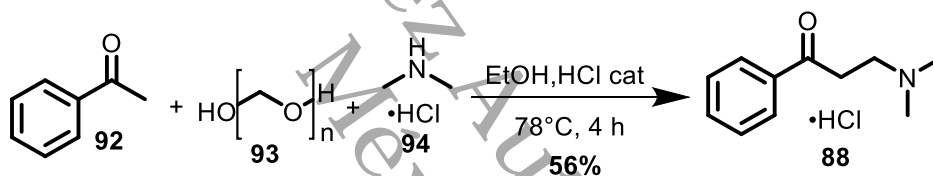
reacción. Por lo que decidió probar primero este método para ver la reproducibilidad del experimento.



Esquema 12. Ruta reportada por Schenk.

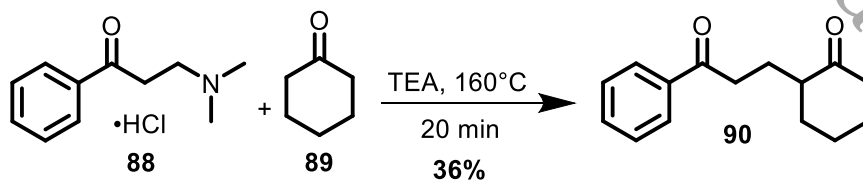
Como primer objetivo se llevó a cabo la síntesis de la base de Mannich **88** haciendo reaccionar acetofenona **92**, paraformaldehído **93**, y clorhidrato de dimetil amina **94** a reflujo de etanol por cuatro horas, el resultado fue la sal deseada **88** en 56% de rendimiento.

#### 4.4. Síntesis de Bases de Mannich.



Esquema 13. Síntesis de la sal de Mannich **88**.

Una vez que se obtuvo la base de Mannich se decidió reproducir la reacción reportada por Schenk utilizando la base de Mannich **88** y ciclohexanona **89** a 160°C durante 20 min. El resultado fue el compuesto 1,5 dicarbonílico **90** con rendimientos bajos (36%) sin embargo esto abría la posibilidad formar este tipo de compuestos en tiempos cortos de reacción y sustratos más sencillos. La caracterización realizada fue por medio de resonancia magnética nuclear de hidrógeno y solo se comparó con lo reportado en la literatura donde coincidían todas las señales.



Esquema 14. Síntesis de compuesto 1,5 dicarbonílico (**90**).

En el espectro de resonancia de  $^1\text{H}$  se pueden corroborar la presencia de 13 hidrógenos en la región de alifáticos y cinco hidrógenos en la región aromática. Por otra parte, en el espectro de  $^{13}\text{C}$  se ven los dos carbonilos, cinco CH aromáticos, el carbono ipso correspondiente y los siete carbonos alifáticos. De esta forma confirmamos la presencia del compuesto deseado.

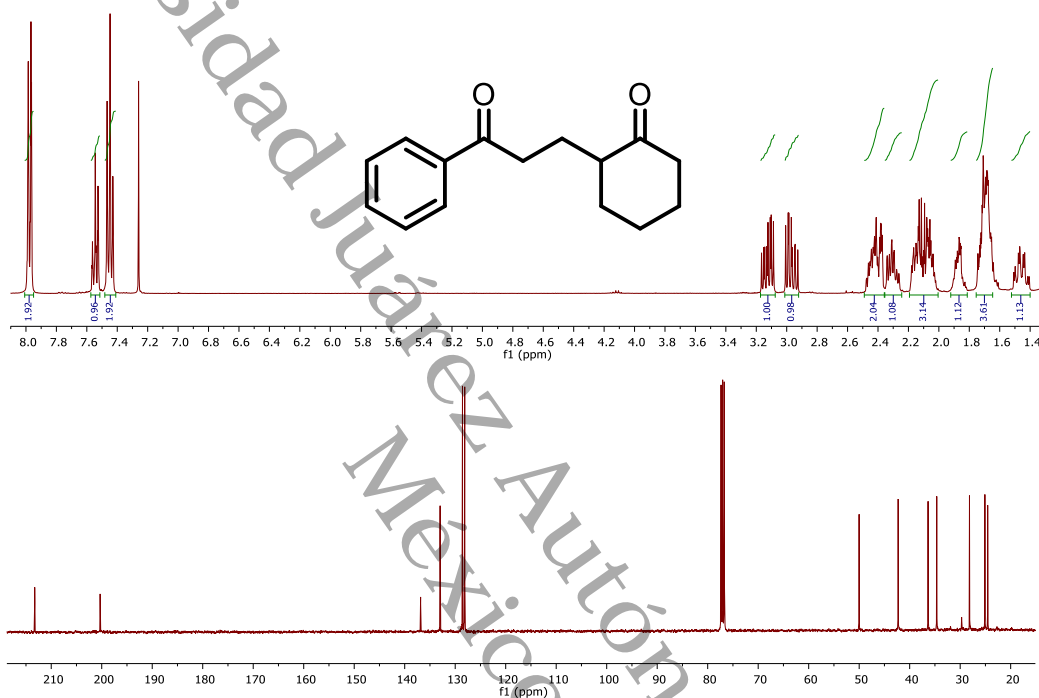
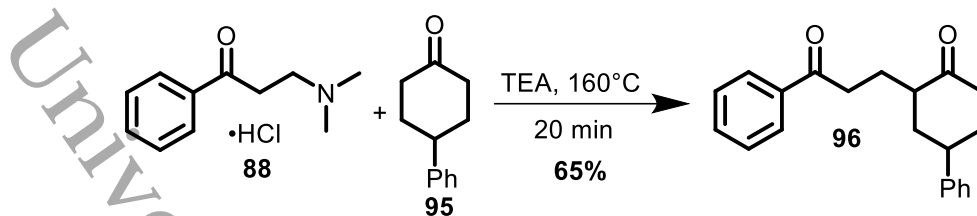


Figura 20. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de 2-(3-oxo-3-fenilpropil)ciclohexan-1-ona (90), 400 y 75 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

Una vez que se comprobó que este método era reproducible con los sustratos reportados se decidió experimentar con otro tipo de ciclohexanonas, en este caso para los intereses de la presente investigación se pensó que el sustrato a evaluar debería ser una ciclohexanona sustituida en la posición 4. La ciclohexanona elegida fue la 4-fenil-ciclohexanona **95** debido a su disponibilidad en nuestro laboratorio. El resultado de la reacción fue el compuesto 1,5 dicarbonílico **96** en 65% de rendimiento.



#### Esquema 15. Síntesis de 1,5 dicarbonílos con ciclohexanonas sustituidas en la posición 4.

El compuesto esperado **57** no está reportado en la literatura sin embargo como solo era una prueba se decidió obtener el espectro de  $^1\text{H}$  donde se puede observar la presencia de doce hidrógenos en la región alifática y diez hidrógenos en la región aromática lo cual concuerda con la estructura deseada.

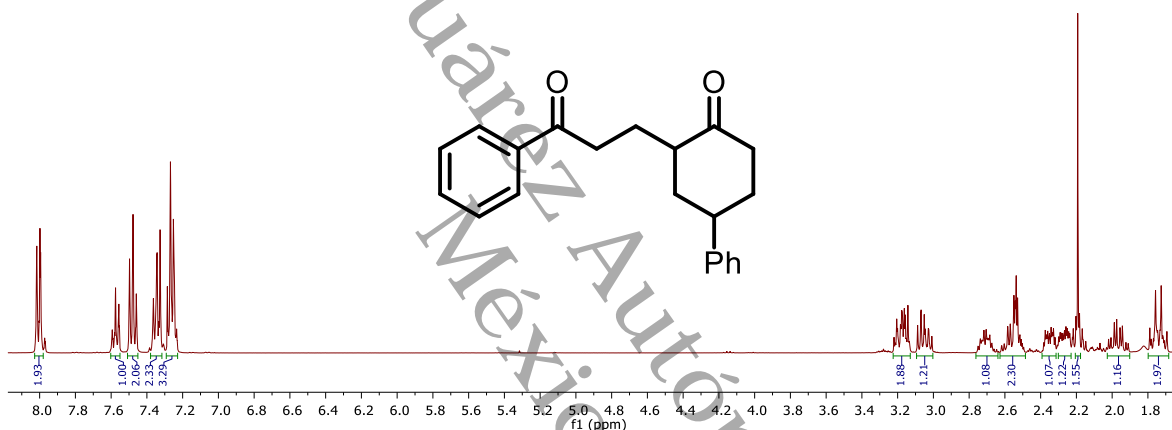
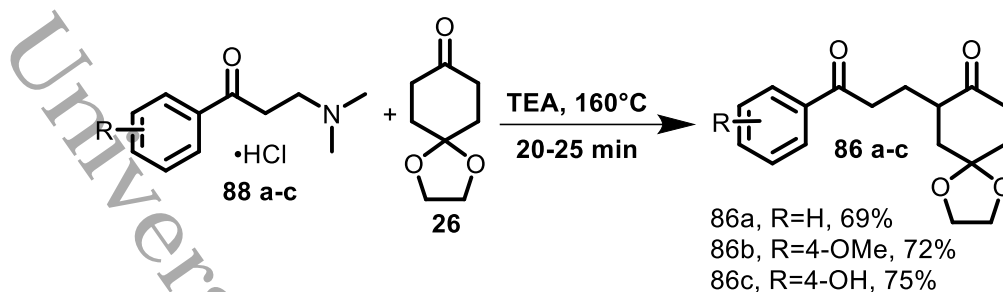


Figura 21. Espectro de resonancia  $^1\text{H}$  de 2-(3-oxo-3-fenilpropil)-4-fenilciclohexan-1-ona (**96**), 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

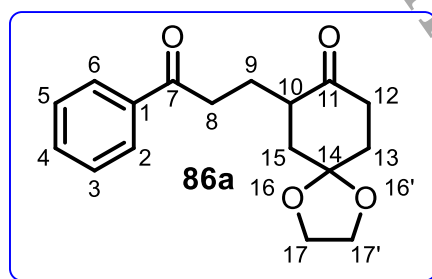
#### 4.5. Síntesis de aductos de Michael.

Una vez que se comprobó que la reacción funcionaba con ciclohexanonas sustituidas en la posición 4 se decidió probar la reacción con el sustrato propuesto el monocetal de la 1,4-ciclohexanodiona **26**. La reacción se llevó a cabo bajo las mismas condiciones de reacción utilizando trietilamina y calentamiento de 160°C en un rango de 20-25 minutos, el resultado fue el esperado obteniendo el compuesto **86a** en 69% de rendimiento. Cabe mencionar que al ver que esta etapa fue satisfactoria se prepararon las correspondientes sales de Mannich para la preparación de **86b** y **86c** con rendimientos del 72% y 75% respectivamente.



**Esquema 16. Síntesis de los compuestos 1,5-dicarbonílicos.**

El compuesto obtenido fue caracterizado por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectrometría de masas y espectroscopía de infrarrojo. En el espectro de RMN de hidrógeno se puede corroborar que en la región de alifáticos existen 11 hidrógenos esperados correspondientes a los hidrógenos 8,9,10,11,12,13 y 15. En 4.15 ppm se observan cuatro hidrógenos base oxígeno que pertenecen a los 2 metilenos del cetal, por último, se observan los cinco hidrógenos aromáticos esperados del anillo de benceno monosustituido. En el espectro de carbono se observan los dos carbonilos de cetona, los cinco CH aromáticos y el carbono *ipso*, además en 107.3 ppm se observa el carbono espiro del cetal y los 2 metilenos del cetal en 64.5 y 64.8 ppm el resto de las señales corresponden a los carbonos alifáticos restantes.



**Figura 22. Compuesto 86a.**

La asignación correcta de señales fue respaldada por varios experimentos de resonancia magnética nuclear los cuales fueron espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135 y HSQC, nos apoyaremos en la numeración de la Figura 17 para describir la elucidación. El experimento DEPT 135 nos ayudó a identificar el metino 10 que tiene

un desplazamiento de 45 ppm y analizando el experimento de HSQC podemos ver que el hidrógeno correspondiente es el de 2.78 ppm que podríamos definirlo como un doble de doble de triples (dt) con  $J = 13.7, 8.1$  y  $5.7$  Hz, analizando las constantes de acoplamiento la señal de 1.70 ppm que es un doble de doble de doble de dobles (dddd) tiene constantes de acoplamiento de 13.7, 8.9, 6.3 y 4.5 Hz además de tener desplazamiento químico a frecuencias altas tanto en los experimentos de hidrógeno como de carbono con desplazamiento de 24.09 ppm sugiere que esta señal sea la correspondiente al carbono 9 y el otro hidrógeno 9 según el HSQC se encuentra por 2.12 ppm en el multiplete que integra para cuatro hidrógenos, la señal de 1.70 ppm nos deja mucha información de las constantes de acoplamiento y analizando las demás señales la señal de 3.13 ppm que es un doble de doble de dobles (ddd) tiene  $J = 17.0, 8.8$  y  $5.7$  Hz y la de 2.95 ppm que también es un doble de doble de dobles (ddd) tiene  $J = 17.0, 8.8$  y  $6.3$  Hz nos sugiere que sean los hidrógenos correspondientes a 8 y para corroborar esto el experimento de HSQC confirma que ambas señales se unen al mismo carbono con desplazamiento de 36.24 ppm, según las señales faltantes podemos pensar que en el multiplete que integra para cuatro hidrógenos se podrían estar los hidrógenos correspondientes a 12 ya que como sabemos comúnmente los hidrógenos  $\alpha$  a las cetonas tienen desplazamientos de aproximados de 2.0 ppm lo que nos dejaría al análisis de la señal de 2.65 ppm que es un triple de dobles (td) con  $J = 13.7, 6.6$  Hz e integra para un hidrógeno además de la señal de 2.37 ppm que integra para un hidrógeno y tiene multiplicidad de doble de doble de dobles (ddd) y  $J = 14.1, 5.0$  y  $3.1$  Hz, estas señales a pesar de que sus constantes de acoplamiento no son iguales el experimento de HSQC indica que ambas señales corresponden al metileno de 38.40 ppm y las asignaremos a 13 debido a su multiplicidad ya que ambos tienen 3 hidrógenos vecinos (si contamos el del mismo carbono) por último el triplete (t) de 1.79 ppm con  $J = 13.2$  Hz y que integra para uno lo designaremos a 15 debido a su multiplicidad ya que solo posee dos hidrógenos vecinos el metino y el hidrogeno de su mismo carbono por último el HSQC nos dice que el otro hidrogeno 15 se encuentra en la señal del multiplete que integra para cuatro hidrógenos y de esta manera concluimos con la asignación correspondiente de todos los hidrógenos.

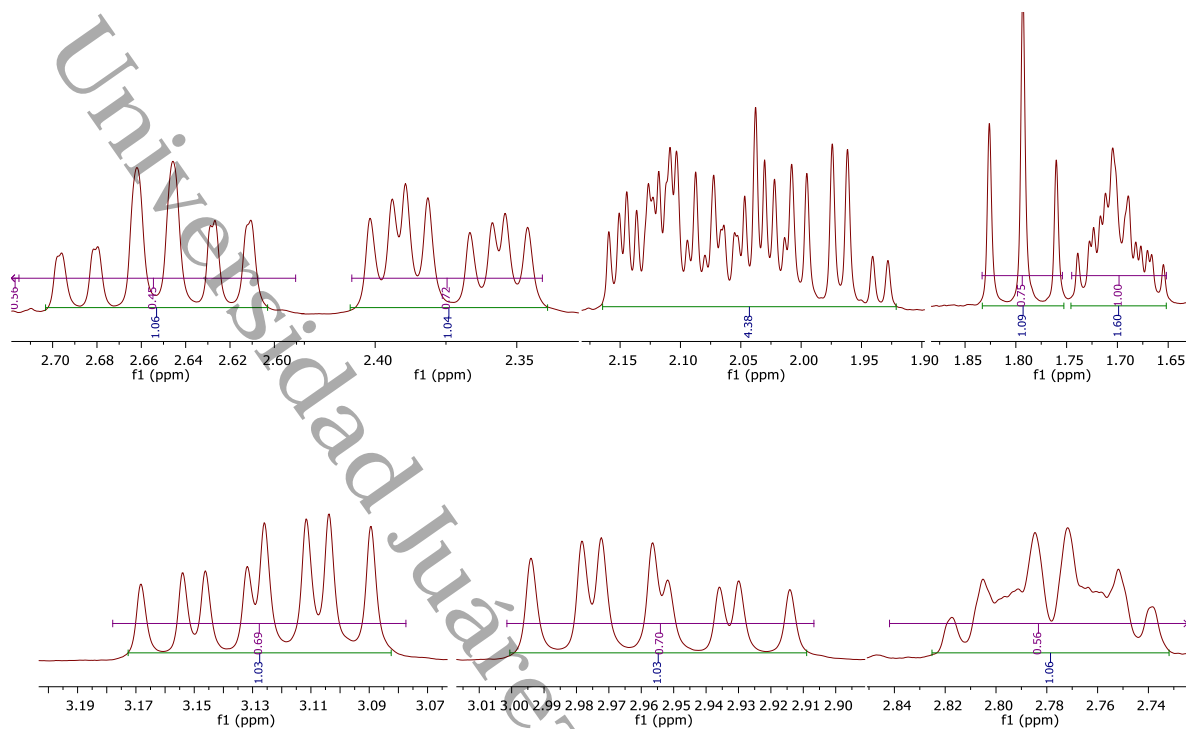


Figura 23. Expansiones del espectro de resonancia  $^1\text{H}$  de 7-(3-oxo-3-fenilpropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86a), 300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

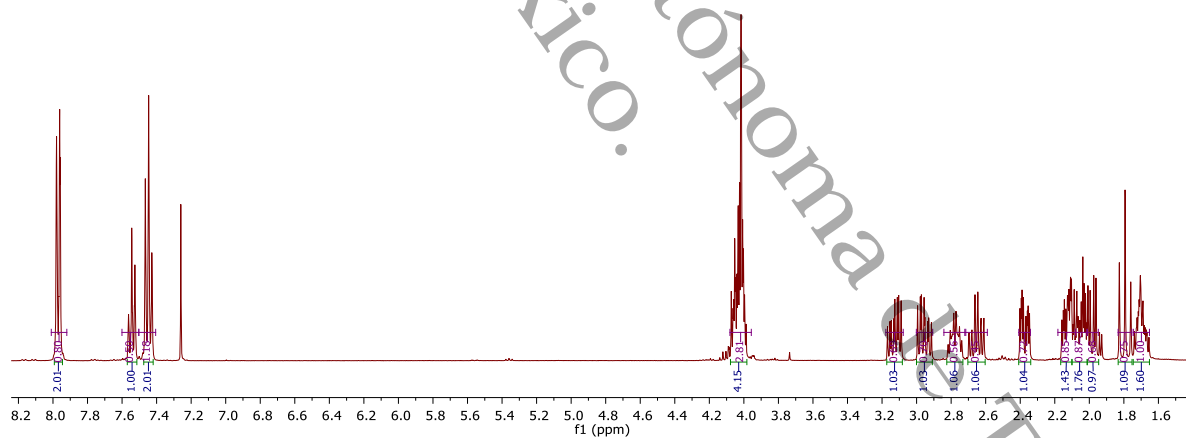


Figura 24. Espectro de resonancia  $^1\text{H}$  de 7-(3-oxo-3-fenilpropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86a), 300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

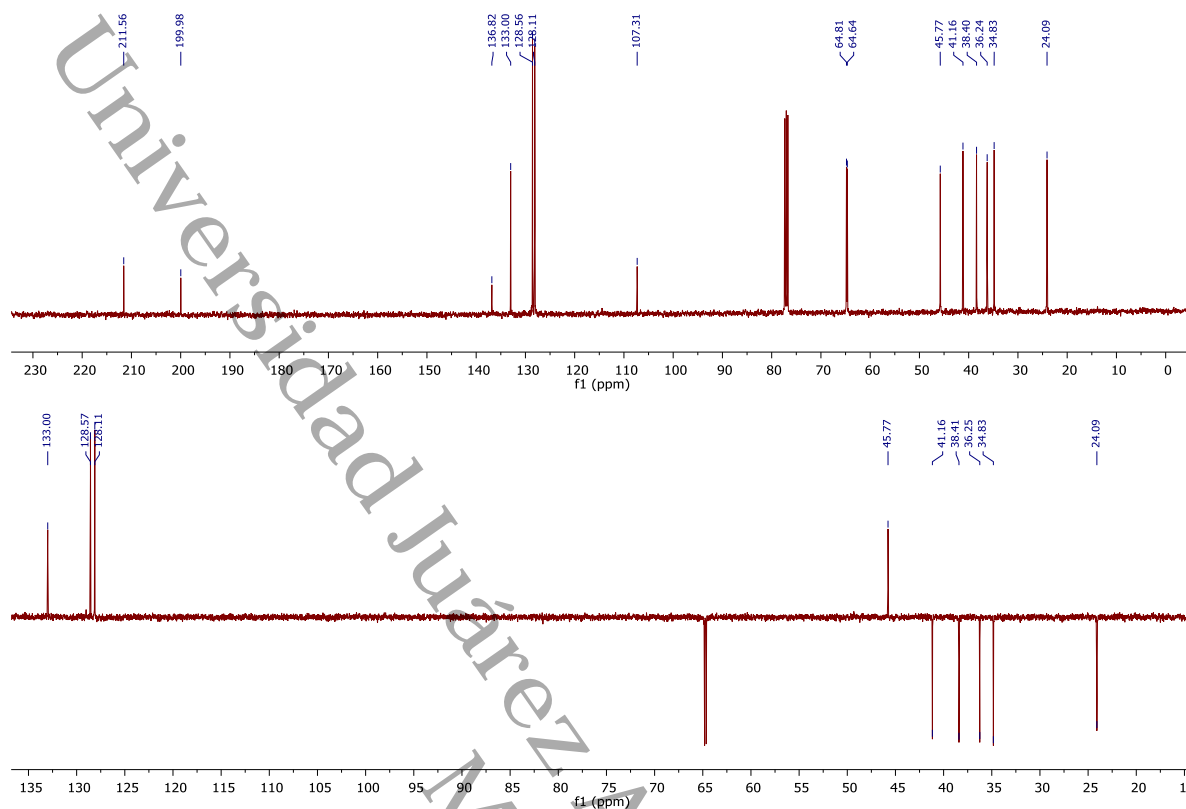


Figura 25. Espectro de resonancia  $^{13}\text{C}$  y DEPT 135 de 7-(3-oxo-3-fenilpropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86a), 75 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

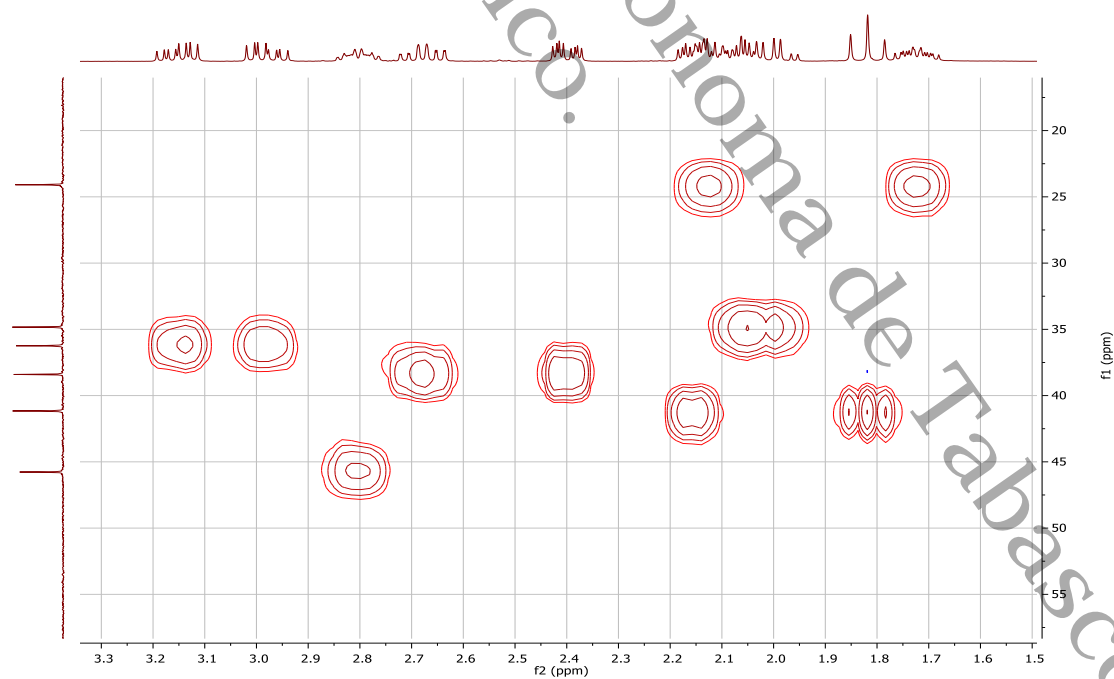


Figura 26. Espectro de resonancia HSQC de 7-(3-oxo-3-fenilpropil)-1,4-dioxaspiro [4.5]decan-8-ona (86a).

Por otra parte, la espectrometría de masas corroboró que la estructura del compuesto es la que se había propuesto.

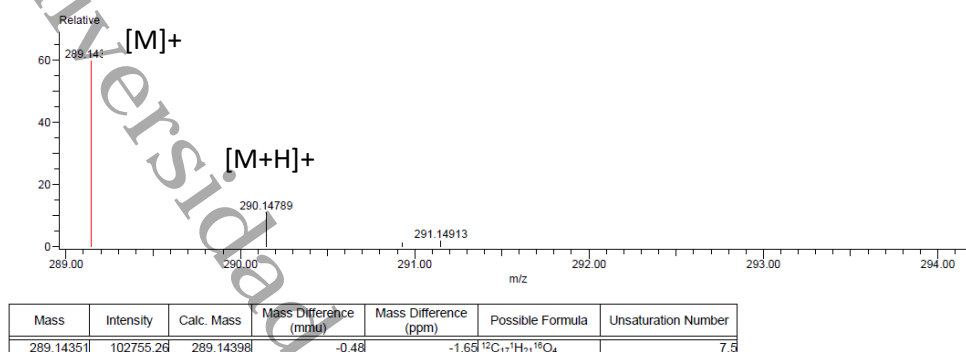
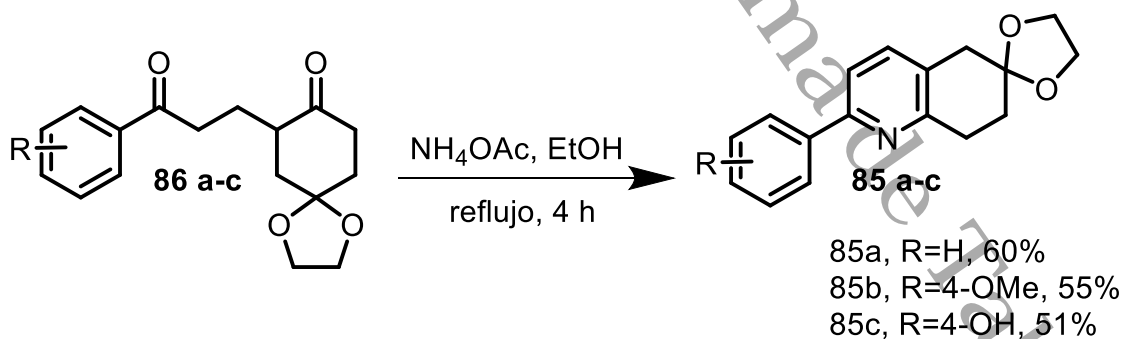


Figura 27. Espectro de masas de alta resolución del compuesto (86a).

Una vez que se obtuvo el compuesto 1,5 dicarbonílico se procedió a explorar la etapa de la formación del anillo de piridina utilizando alguna fuente de nitrógeno. La fuente de nitrógeno más utilizada en estos casos es el acetato de amonio, además, que es un reactivo de fácil acceso y disponible en nuestro laboratorio.

#### 4.6. Síntesis de piridinas.



Esquema 17. Síntesis de piridinas 85 a-c.

La reacción para la formación de la piridina con acetato de amonio (Esquema 17) resultó de manera satisfactoria en cuatro horas de reacción a reflujo de etanol con un rendimiento de entre el 50 y 60%. Los productos fueron aislados por

cromatografía en columna y caracterizados por resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas y espectroscopia de infrarrojo.

La Figura 23 será la que se utilizará en el presente texto para poder asignar las señales de manera correcta, en la Figura 24 se muestra el espectro de  $^1\text{H}$  de la piridina **85c** donde se puede observar para el espectro de hidrógeno en la región de alifáticos un triplete (*t*) por 1.99 ppm que integra para dos hidrógenos tiene  $J=6.8$  Hz y se asignó a H9, en 2.93 ppm se observa que hay un singulete (*s*) que integra para dos hidrógenos y se asignó a H6, por 3.00 ppm hay un triplete (*t*) que integra para otros dos hidrógenos con  $J=6.8$  Hz y se asignó a C10, la señal de 3.96 ppm integra para cuatro hidrógenos y es un singulete (*s*) correspondiente a los metilenos del cetral y se asignó a H8 y H8', en la región de aromáticos se observa en 6.84 ppm un doblete (*d*) con  $J=8.7$  Hz que integra para dos hidrógenos correspondientes a H14 y C14', luego se observa un doblete (*d*) por 7.46 ppm y otro por 7.58 ppm que integra para un hidrógeno cada uno y tienen  $J=8.1$  Hz los cuales forman parte del anillo de piridina y se designa como H3 y H4, en 7.87 ppm está el otro doblete (*d*) del sistema AA'BB' que integra para dos hidrógenos y tiene  $J=8.7$  Hz los cuales se asignan para H13 y H13' por último, en 9.65 ppm hay un singulete (*s*) que pertenece al hidrógeno del fenol. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  observan tres señales en la región alifática por 31.44, 31.67 y 38.03 ppm, la señal de 64.50 ppm corresponden a los dos metilenos del cetral, la señal de 107.57 ppm corresponde para el carbono espiro del cetral y el resto de las señales corresponden a los carbonos aromáticos donde C13 y C13' tienen un desplazamiento de 115.93 ppm y 128.27 ppm, los carbonos 3 y 4 del anillo de piridina son los que tienen desplazamiento de 117.00 ppm y 138.32 ppm, las señales con desplazamiento de 127.73 ppm, 130.30 ppm, 154.17 ppm, 155.34 ppm y 158.75 ppm son las correspondientes de los carbonos *ipso* de los anillos de benceno y piridina.

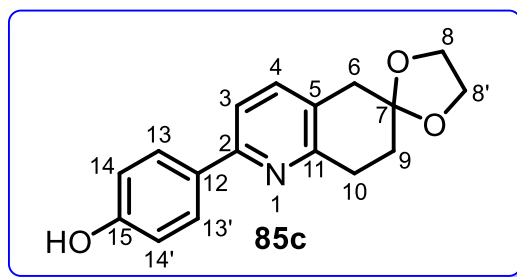
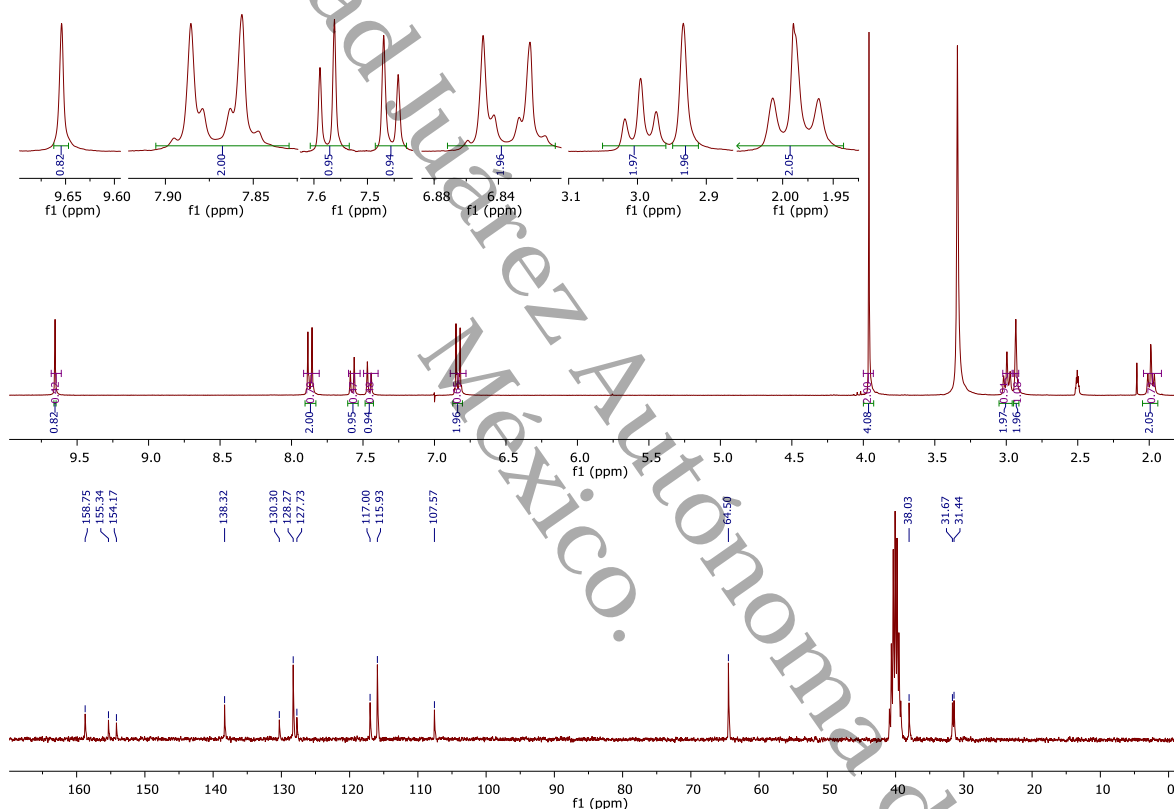
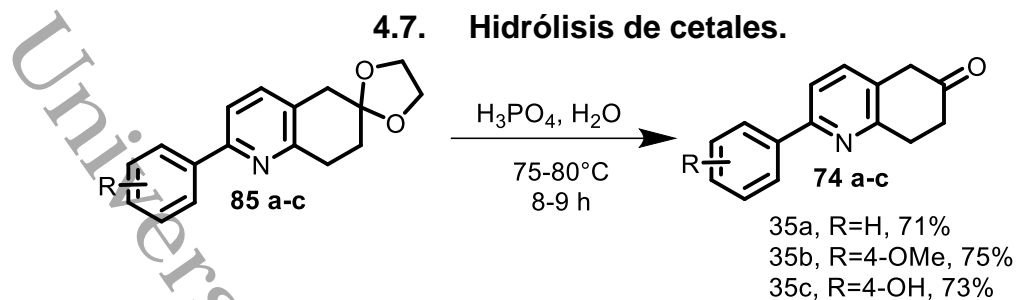


Figura 28. Compuesto 85c.

Figura 29. Espectro de resonancia magnética nuclear  $^1H$  y  $^{13}C$  de 4-(7,8-dihidro-5H-spiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolan]-2-il) fenol (**85c**), 300 y 75 MHz en DMSO- $D_6$ .

Una vez caracterizados los compuestos **85 a-c** se procedió a llevar a cabo la hidrólisis del cetal en medio ácido para obtener el carbonilo correspondiente, por lo cual se buscó en la literatura la condición más ideal según el sustrato a tratar encontrando que en calentamiento entre 75-80°C de ácido fosfórico y agua se podría llevar la desprotección.<sup>17, 43</sup>



**Esquema 18. Hidrólisis de cetal.**

Las condiciones se siguieron exactamente como se describía en la literatura y los productos se aislaron por cromatografía de columna con rendimientos entre 70 y 75% y fueron caracterizados por resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono las cuales discutimos a continuación. Como se puede observar en el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno existe la desaparición de la señal con desplazamiento de 4.08 ppm que integraba para cuatro hidrógenos y correspondían a los metilenos del cetal, además en el espectro de carbono las señales de los metilenos en 64 ppm y el carbono espiro en 107 ppm desaparecieron y aparece la señal típica de cetona por 209 ppm lo que nos indica que la reacción se llevó a cabo con éxito, en 2.71 ppm observamos el triplete (*t*) que integra para dos hidrógenos y tiene  $J=6.9$  Hz y corresponde a H9, en 3.41 ppm observamos el segundo triplete (*t*) que integra para dos hidrógenos y tiene  $J=6.9$  Hz y asignamos a H10, en 3.63 ppm hay un singlete (*s*) que integra para dos hidrógenos y asignamos para H6, el singulete de 3.86 ppm que integra para tres hidrógenos y corresponde al metoxilo H16, por 7.00 ppm hay un doblete (*d*) que integra para dos hidrógenos y tiene  $J=8.8$  Hz y pertenecen a H14 y H14', por 7.49 ppm y 7.56 ppm hay dos dobletes que integran para un hidrógeno cada uno y tienen  $J=8.0$  Hz los cuales se asignaron a los hidrógenos del anillo de piridina H3 y H4, por último la señal de 7.97 ppm es otro doblete (*d*) que integra para dos hidrógenos y tiene  $J=8.8$  Hz los cuales asignaremos para H13 y H13'.

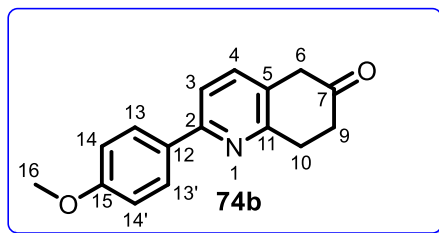
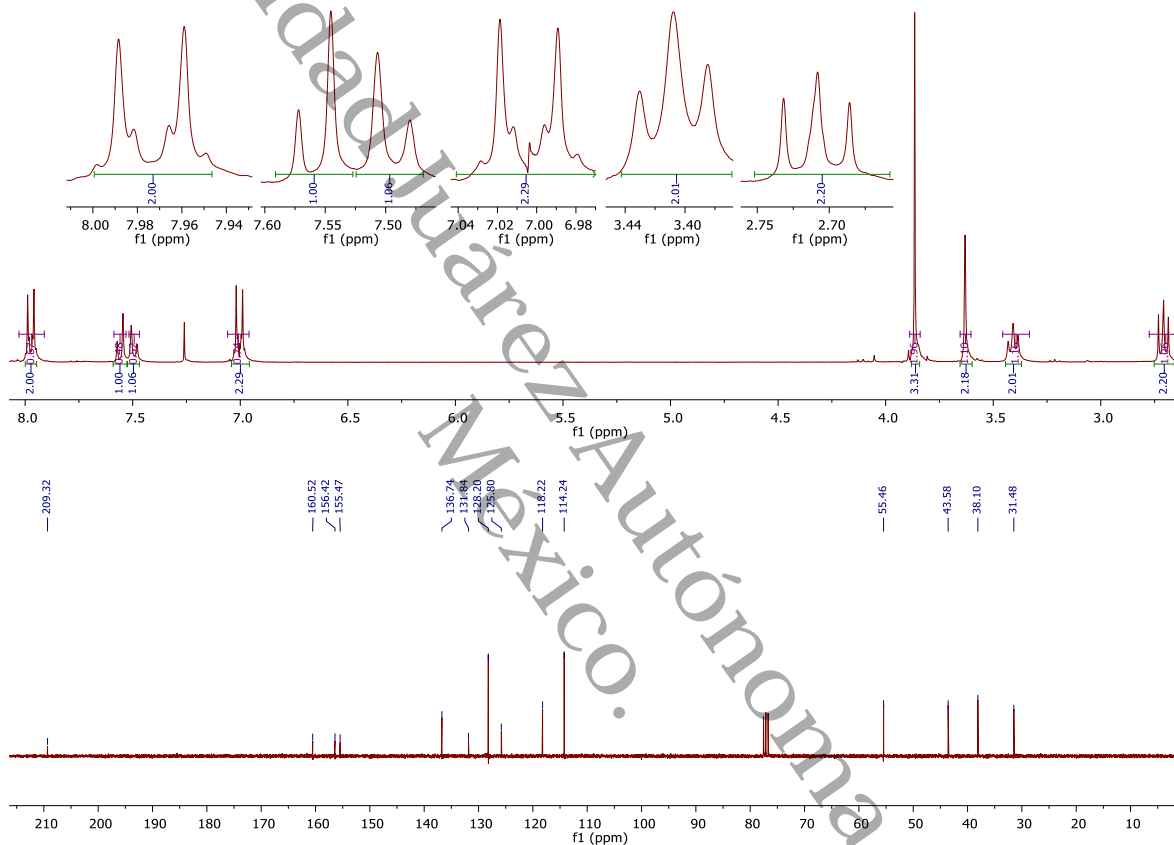
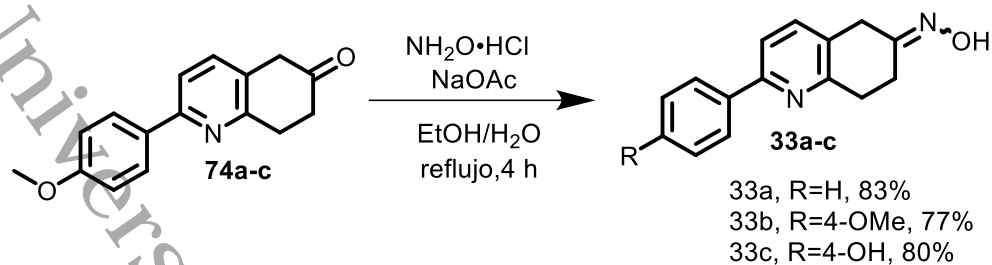


Figura 30. Compuesto 74b.

Figura 31. Espectro de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de 2-(4-metoxifenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74b), 300 y 75 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

Por último, la etapa de formación de oximas se llevó a cabo de manera clásica utilizando el clorhidrato de hidroxilamina, acetato de sodio y la cetona correspondiente a reflujo de una mezcla de etanol/agua proporcionando el producto deseado.<sup>44</sup>

#### 4.8. Síntesis de oximas.



#### Esquema 19. Formación de oxima 33 a-c.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observó la nueva señal de 10.69 ppm que corresponde al hidroxilo de la oxima, por otro lado, las masas de baja resolución confirmaron la formación de la oxima.

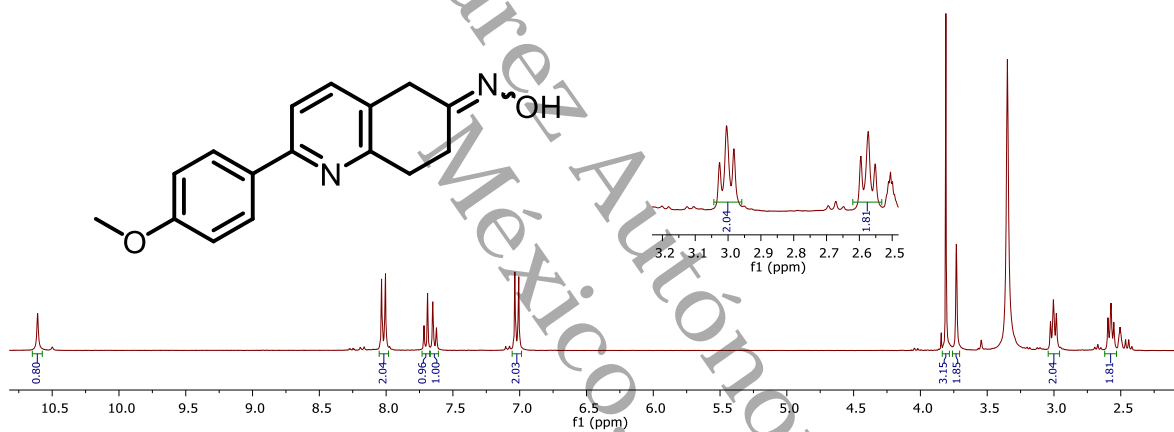


Figura 32. Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>1</sup>H de oxima de 2-(4-metoxifenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (33b), DMSO-D<sub>6</sub>.

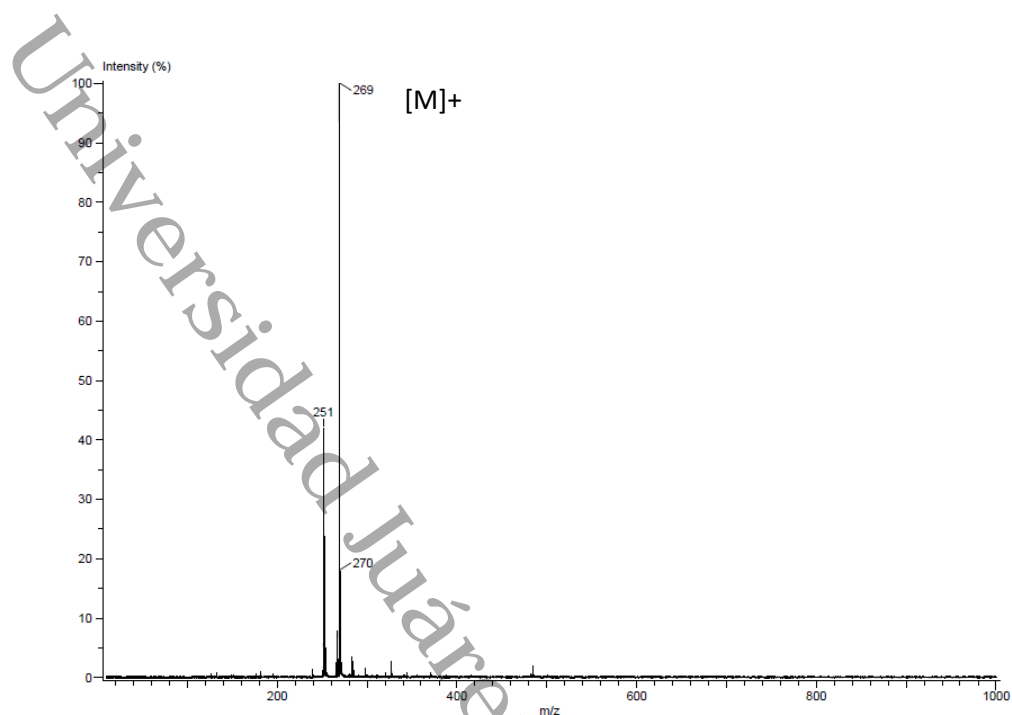


Figura 33. Masas de baja resolución del compuesto 33b.

Una vez obtenidos los compuestos deseados se enviaron a un screening en siete diferentes líneas celulares tanto las oximas obtenidas como las cetonas precursoras ya que se pretendía analizar como cambiaban los resultados biológicos con respecto a las oximas sugeridas por el docking previamente realizado, los resultados se muestran en la Tabla 1.

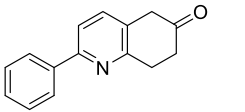
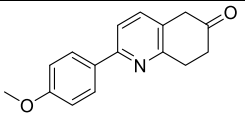
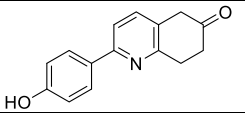
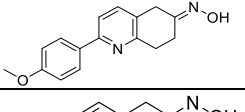
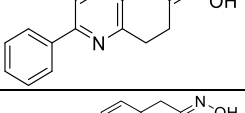
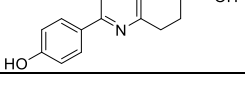
Las líneas celulares cancerosas elegidas fueron U-251, PC-3, MCF-7, SKLU-1, K-562, HCT-15 y una línea con células sanas (COS-7) para saber cómo afectaban los compuestos a este tipo de células. Como se puede observar en los resultados primero se evaluaron las 2-aril-6(5H)-dihidroquinolinonas empezando por la **74a** la cual tuvo porcentajes de inhibición bajos en sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), mama (MCF-7), pulmón (SKLU-1) y riñón de mono (COS-7) además fue no citotóxica en leucemia (K-562) y colon (HCT-15), cuando se evaluó el compuesto con metoxilo en la posición *para* **74b** se observó que de nuevo tienen porcentajes bajos de inhibición para las líneas de U251, PC-3, MCF-7, SKLU-1 y COS-7, además de ser no citotóxicos en HCT-15 sin embargo el resultado en K-562 de leucemia resultó ser interesante ya que tuvo un porcentaje de inhibición del

55.9%. Continuando con el análisis cuando se probó el compuesto con un hidroxilo en la posición *para* **74c** se observó nuevamente un bajo porcentaje de inhibición en U251, PC-3, HCT-15, MCF-7 Y SKLU-1, sin embargo, el porcentaje de inhibición en la línea de leucemia K-562 fue de 82.18 y resultados en la línea COS-7, que es la línea de células sanas, no presentan actividad citotóxica lo que es un excelente resultado para este compuesto. Lo que siguió fue analizar las oximas y ver cómo cambiaba el resultado con respecto a las 2-aryl-6(5*H*)-dihidroquinolinonas y cómo se puede ver en la Tabla 1 los resultados para las oximas presentaron porcentajes de inhibición bajos en todas las líneas celulares lo que contradice lo que el docking había predicho.

#### 4.9. Screening primario de moléculas obtenidas

**Tipo de ensayo: Screening primario, Concentración: 25,  $\mu$ M vehículo: DMSO**

U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon, MCF-7= mama, SKLU= pulmón. COS-7: línea celular de riñón de mono (no cancerosa): NC: no citotóxica.

Compuesto	U251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
	7.4	2.4	NC	NC	13.0	25.5	14.6
	7.6	5.8	55.9	NC	1.9	24.5	34.5
	15.5	8.41	82.1	29.5	14.0	22.0	NC
	12.6	1.4	NC	NC	NC	10.4	19.4
	7.0	9.6	18.6	NC	NC	10.9	10.6
	8.8	3.3	NC	NC	NC	21.2	13.1

**Tabla 1. Screening a 25  $\mu$ M de los compuestos obtenidos.**

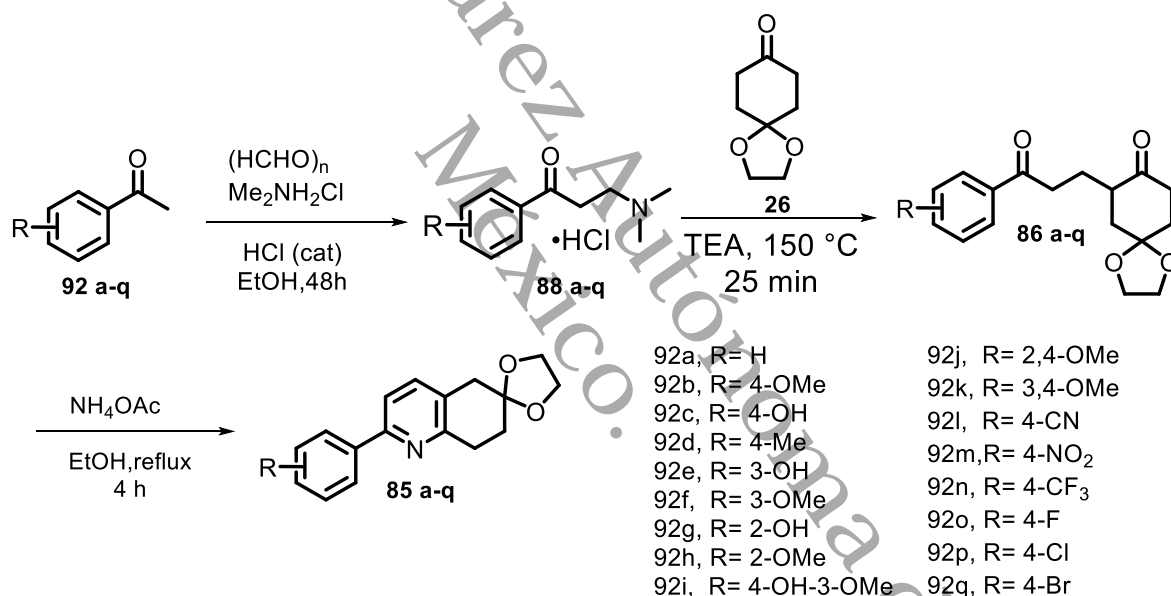
Con los resultados obtenidos por el screening se dedujeron las siguientes conclusiones:

1. Las 2-aril-6(5*H*)-dihidroquinolinonas demostraron tener mayor potencia en la línea de leucemia de K-562.
2. Las 2-aril-6(5*H*)-dihidroquinolinonas muestran tendencia a ser selectivas en la línea de K-562.
3. El compuesto **74c** fue el mejor compuesto de las tres 2-aril-6(5*H*)-dihidroquinolinonas preparadas ya que tiene porcentajes de inhibición altos y es no citotóxico en COS-7.
4. Las oximas no son buenos agentes citotóxicos en ninguna línea celular.
5. Nuestra hipótesis según el docking era que podría unirse a receptores de estrógenos sin embargo al parecer no es así debido a que si esto fuera cierto habría cierta actividad en la línea de mama MCF-7.
6. Valdrá la pena desarrollar más ejemplos de las 2-aril-6(5*H*)-dihidroquinolinonas para saber cómo varían las actividades según sus sustituyentes además así confirmaríamos si existe tendencia en la línea de K-562.

Por lo explicado anteriormente decidimos estandarizar la metodología sintética para que fuera aplicable a diferentes sustratos. Así que la metodología aplicada ya con las condiciones estandarizadas son las que se presentan en el Esquema 20.

Los compuestos **85 a-q** se sintetizaron a través de cuatro pasos a partir de las bases de Mannich **88 a-q** utilizando las correspondientes acetofenonas **92 a-q**, paraformaldehído y clorhidrato de dimetilamina como material de partida a reflujo de etanol por 48 horas. La adición térmica de Michael entre bases de Mannich y monoetilencetal de 1,4-ciclohexanodiona **26** proporcionó 1,5-dicetonas **86 a-q** en un periodo de tiempo de 20-25 minutos con rendimientos de regulares a buenos. La piridinización se logró tratando 1,5-dicetonas con acetato de amonio a reflujo por 4 horas para proporcionar los compuestos **85 a-q** con rendimientos moderados, en algunos casos (los compuestos con sustituyentes 4-Br, 4-Cl y 4-CF<sub>3</sub>) se tuvieron que sintetizar el anillo de piridina en un procedimiento *one-pot* utilizando 1,5-dicetonas sin purificación previa debido a que la separación por columna cromatográfica de los compuestos 1,5-dicarbonílicos no se pudo llevar a cabo. Una

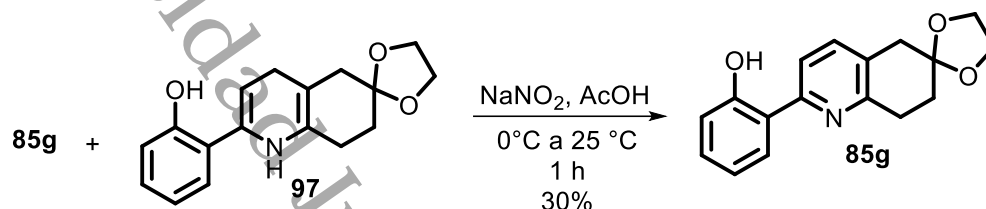
vez obtenidos los compuestos se corroboró el amplio alcance de la metodología desarrollada ya que a pesar de los diversos grupos funcionales utilizados la etapa de adición de Michael fue satisfactoria con rendimientos de moderados a buenos. Sin embargo, hay que recalcar que para esta etapa cuando los compuestos tenían un grupo electrotractor como nitro o ciano en el anillo de benceno los rendimientos son mas modestos que cuando tienen un grupo electrodonador como metoxilo o hidroxilo en la misma posición, además cuando tenían un sustituyente en la posición *orto* los rendimientos son más bajos lo que puede justificarse debido a que en el caso de los grupos electroattractores vuelven menos nucleofílico al enol que se forma, mientras que los grupos electrodonadores lo vuelven más nucleofílico y los grupos en la posición *orto* pueden tener cierto efecto estérico en la reacción.



#### Esquema 20. Metodología estandarizada de síntesis de 2-aril-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-onas.

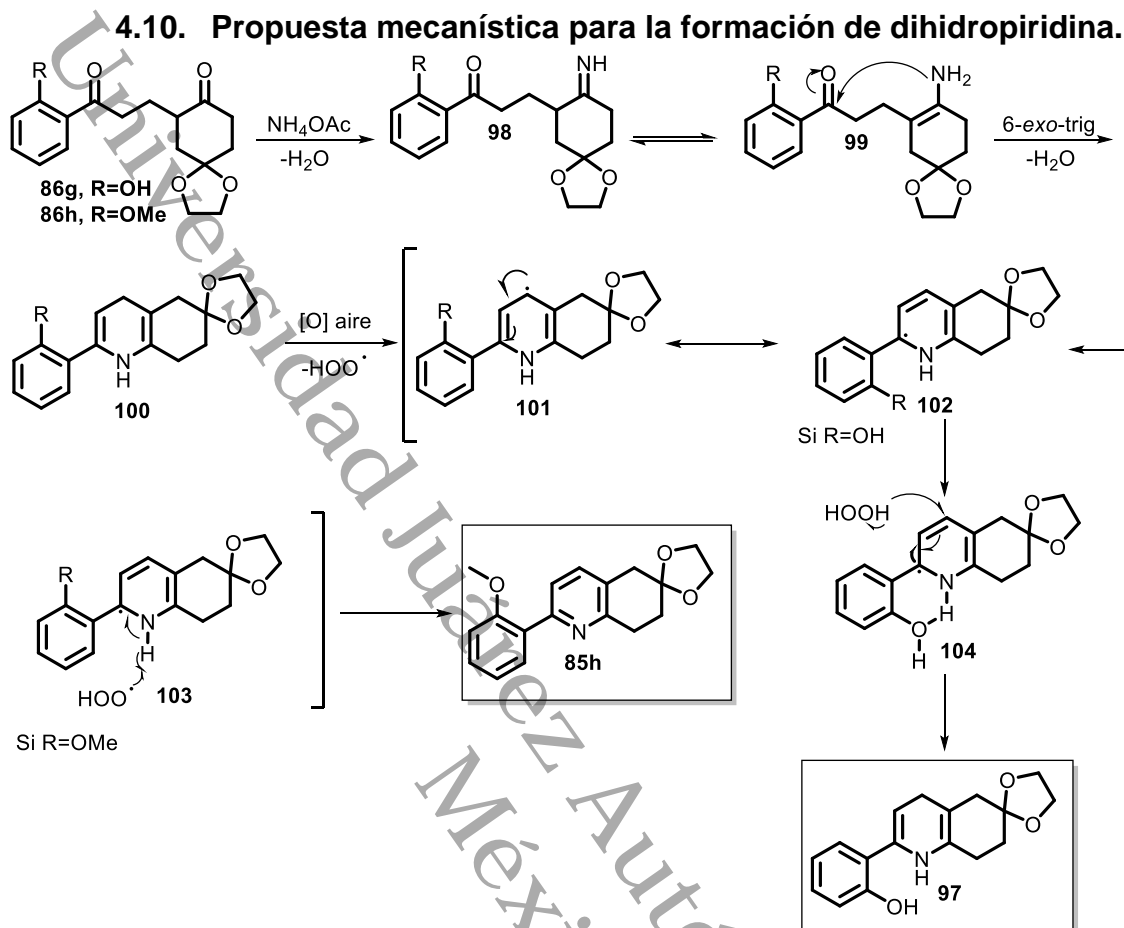
Aunque de manera general se obtuvieron los compuestos por esta metodología con comportamientos muy similares en casi todas las reacciones, hubo un compuesto en la etapa de piridinización que mostró un comportamiento diferente y ese fue el compuesto **85g** con un hidroxilo en la posición *orto* del anillo de benceno. Ya que por resonancia magnética y masas principalmente pudimos observar la mezcla dihidropiridina/piridina en una relación 1:3 lo que resultó en un comportamiento

anómalo según los resultados previamente obtenidos. Por lo tanto, para poder obtener el compuesto deseado se oxidó la mezcla dihidropiridina/piridina debido a que no fue posible la separación, entonces se logró la oxidación utilizando nitrito de sodio y ácido acético como agente oxidante se obtuvo la piridina como único producto en un 30% de rendimiento.



Esquema 21. Oxidación de dihidroquinolina 97 mediada con  $\text{NaNO}_2\text{-AcOH}$ .

Debido a esto se trató de explicar dicho comportamiento por lo que se propuso el mecanismo de la Figura 29 tomando en cuenta lo reportado por Kazarinova<sup>45</sup> y colaboradores. El tratamiento del compuesto 1,5-dicarbonílico **86** con acetato de amonio proporciona la imina **98**, esta imina se tautomeriza a la enamina **99**, la ciclación 6-*exo*-trig intramolecular proporciona la dihidroquinolina **100**, la oxidación mediada por aire genera el radical **101** y este se deslocaliza en el sistema  $\pi$  generando el radical **102**, según nuestros ejemplos preparados cuando el sustituyente en la posición *orto* es un metoxilo, se observó la formación de piridina como único producto, esto indica que probablemente el radical hidroperoxilo en el medio ayudaría al proceso de oxidación extrayendo un segundo hidrógeno de **103** que conduce al producto deseado **85h**. Sin embargo, cuando el sustituyente en *orto* es un hidroxilo, se observó la mezcla de piridina/dihidropiridina. Suponemos que el hidrógeno del NH presente es probablemente difícil de extraer debido al probable puente de hidrógeno en **104** que puede formar el grupo amino y el fenol. Por estas razones, proponemos que peróxido de hidrógeno del medio dona un hidrógeno para su adición al sistema  $\pi$  y así regenera la dihidropiridina **97**.



**Figura 34. Mecanismo propuesto para la obtención de mezcla piridina/dihidroquinolina.**

Finalmente, el tratamiento de piridinas con ácido fosfórico en medio acuoso produjo 2-*aryl-6(5H)*-dihidroquinolinonas **74** a-q. Cabe resaltar que nuestra metodología funcionó bien para distintos sustratos con diferentes grupos funcionales como grupos ciano, nitro, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, metilo y distintos halógenos como flúor, cloro y bromo, además de acetofenonas no solo sustituidas en posición *para*, sino también *meta*, *orto* y sustituidas en más de una posición. Los compuestos **74c** y **74e** se trataron con cloruro de acetilo para obtener el éster derivado **74c'** y **74e'**, la reducción del grupo nitro de **74m** con Pd/C o SnCl<sub>2</sub> para obtener un derivado amino tuvo éxito según la cromatografía de capa fina, sin embargo el producto era inestable para ser aislado por cromatografía en columna, entonces se probó la reducción y la acilación para producir la correspondiente amida en un procedimiento *one-pot*, pero el producto también resultó inestable después de la purificación por cromatografía en columna.

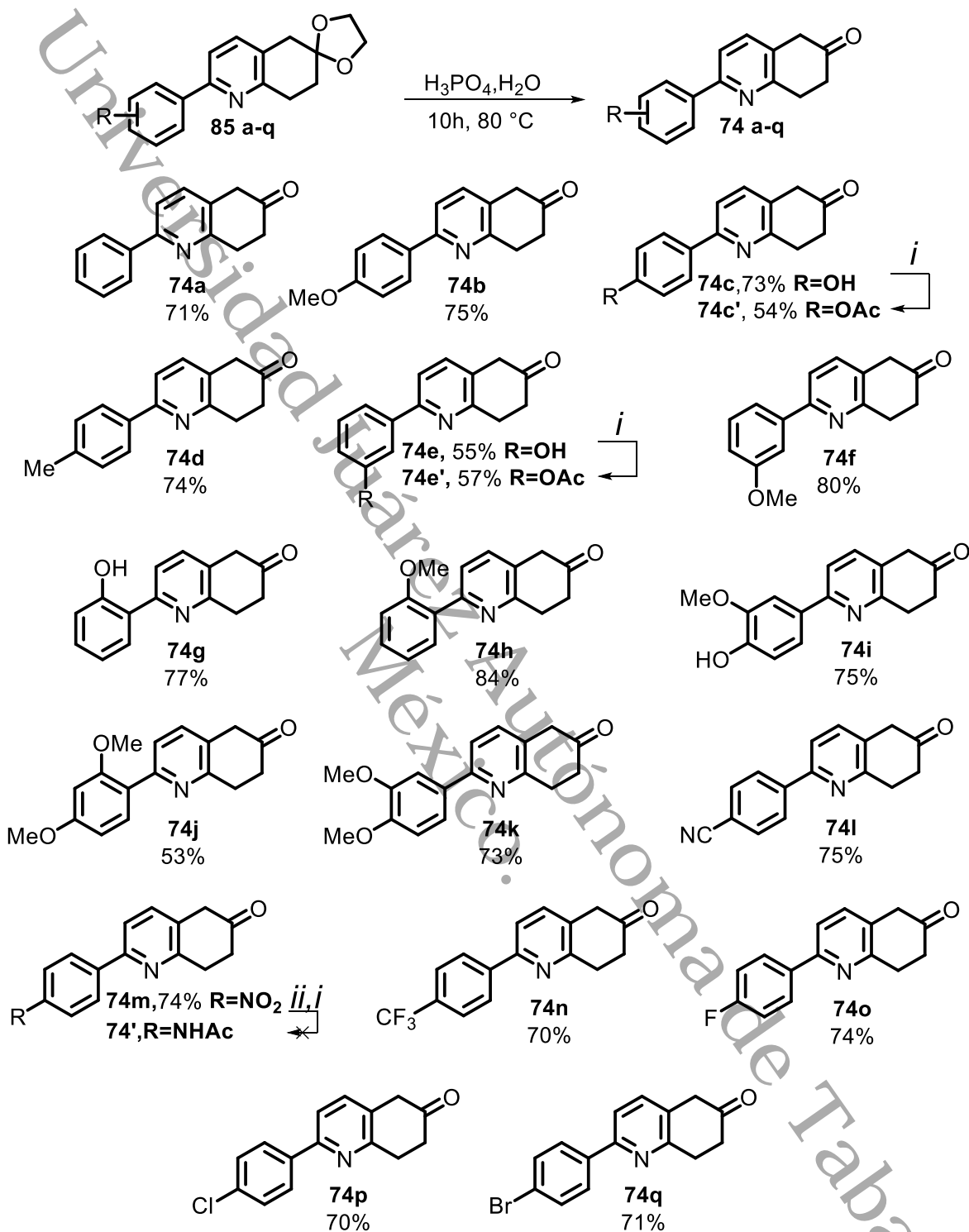


Figura 35. 2-aryl-6(5H)-dihidroquinolinonas obtenidas.

## 5. ENSAYOS IN VITRO.

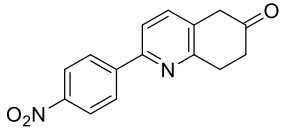
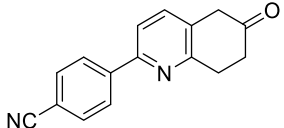
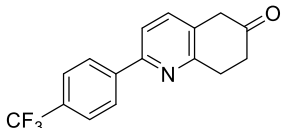
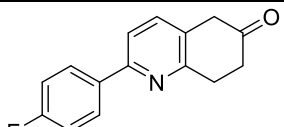
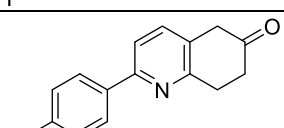
Una vez obtenidos los compuestos se procedieron a probar como agentes citotóxicos en las líneas celulares cancerosas U-251, PC-3, MCF-7, SKLU-1, K-562, HCT-15 y una línea con células sanas (COS-7). Los siguientes resultados que se muestran a continuación en la Tabla 2 son para los compuestos sustituidos en la posición 4.

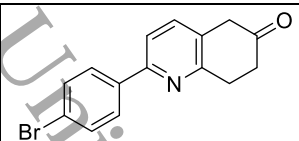
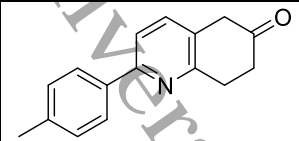
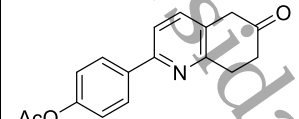
Se observa para el compuesto **74m** con el grupo nitro en la posición *para* que tuvo porcentajes de inhibición menores a 50% en las líneas celulares U251, PC-3, MCF-7 y SKLU-1. Fue no citotóxico en HCT-15 y presentó un 58.2% de inhibición en la línea celular COS-7, que son células consideradas normales sin embargo también mantuvo la tendencia en K-562 con 94.21% de inhibición. El compuesto con el grupo ciano **74l** mostró porcentajes de inhibición menores a 50% en las líneas U251, PC-3, HCT-15, MCF-7 y SKLU-1 y COS-7, además, como era de esperarse siguió la tendencia de ser activo en la línea K-562 con 78.15% de inhibición, este resultado fue muy interesante si se compara con el grupo nitro ya que si bien tiene un porcentaje de inhibición menor en K-562 también afecta menos a las células COS-7, continuando con el grupo trifluorometilo **74n** para este compuesto los resultados fueron que en todas las líneas celulares los porcentajes de inhibición fueron muy bajos y considerados como no citotóxicos en algunos casos. Pasando a la serie de compuestos que poseen halógenos iniciando con **74o** que es el compuesto con un flúor en la posición cuatro también se encontraron porcentajes de inhibición bajos en prácticamente todas las líneas celulares, sin embargo, cabe resaltar que para las células COS-7 se obtuvo un 35.5% de inhibición y la línea K-562 fue la más sensible con un 90.63% de inhibición, el compuesto **74p** con un cloro en la posición cuatro del anillo de benceno tuvo porcentajes de inhibición menores al 50% en las líneas U251, PC-3, MCF-7 y SKLU-1, fue no citotóxico en HCT-15 y tuvo un porcentaje alto de inhibición en la línea COS-7 de 66.5% y también fue activo en K-562 con 95.05% de inhibición, el compuesto bromado en la posición cuatro **74q** mostró resultados atractivos ya que en U251 tuvo 47.68% de inhibición, en PC-3 tuvo 73.4%, en K-562 apenas tuvo un 51.31%, en HCT-15, MCF-7 y SKLU-1 los porcentajes fueron de

14.53, 19.37 y 31.0% por último en la línea de células sanas COS-7 porcentaje de inhibición fue de 46.23%. Además de grupos electroattractores y halógenos decidimos explorar un poco con cadenas alquílicas como lo muestra **74d** que tiene un metilo sin embargo de manera general este compuesto tuvo porcentajes de inhibición muy bajos y por lo tanto considerados como no citotóxicos en algunos casos, por último, cuando el compuesto con un hidroxilo en la posición 4 fue acetilado proporcionando **74c'** y fue probada su actividad citotóxica donde hubieron cambios interesantes ya que subió porcentaje de inhibición en PC-3 hasta 52.8%, en K-562 el porcentaje de inhibición incrementó de 82.1 a 100%, en HCT-15 cambió de 29.5 a 73.72%, en SKLU-1 fue de 22.0 a 94.3% y por último en COS-7 pasó de ser no citotóxico a causar un 25.2% de inhibición.

**Tipo de ensayo: Screening primario, Concentración: 25, µM vehículo: DMSO**

U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon, MCF-7= mama, SKLU= pulmón. COS-7: línea celular de riñón de mono (no cancerosa): NC: no citotóxica.

Compuesto	U251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS-7
	35.4	37.4	94.21	NC	31.7	11.1	58.2
	9.05	29.8	78.15	6.12	19.65	32.2	37.6
	NC	NC	NC	9.99	NC	9.32	2.49
	1.67	21.5	90.63	NC	28.31	10.6	35.5
	33.33	44.1	95.05	NC	29.05	10.6	66.5

	47.68	73.4	51.31	14.53	19.37	31.0	46.23
	29.98	21.2	32.59	6.27	4.69	NC	NC
	1.78	52.8	100	73.72	22.33	94.3	25.2

**Tabla 2. Screening a 25  $\mu$ M de los nuevos compuestos obtenidos en posición *para*.**

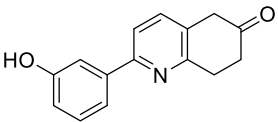
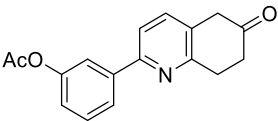
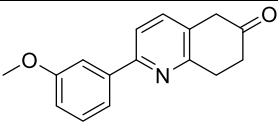
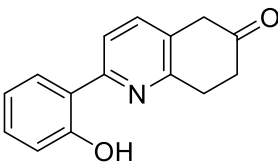
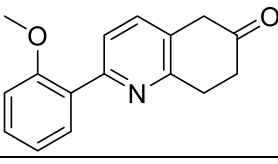
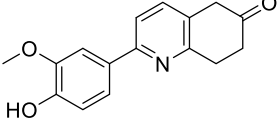
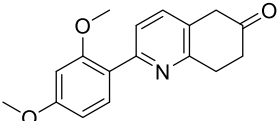
Continuando con el análisis de los compuestos obtenidos cuando se decidió analizar la posición *meta* del anillo de benceno donde obtuvimos los compuestos hidroxilado **74e**, acetilado **74e'** y metoxilado **74f** los cuales demostraron tener resultados por debajo del 50% de inhibición para algunas líneas celulares y no citotóxico en algunas otras, por lo que decidimos explorar ahora la posición *orto* del anillo de benceno iniciando con el compuesto sustituido con un hidróxilo **74g** y para este caso en las líneas U251, HCT-15 y SKLU-1 tuvieron resultados de 4.7, 13.5 y 3.5 por ciento de inhibición para MCF-7 y COS-7 fueron no citotóxicos y por último en K-562 tuvo un 45.5% de inhibición, cuando se probó el compuesto con metoxilo en *orto* **74h**, se tuvieron resultados menor a 50% en todas las líneas celulares exceptuando en K-562 que fue de 78.15% y este resultado fue el único que rompe la tendencia ya que hasta este momento solo los compuestos sustituidos en *para* habían tenido actividad en K-562.

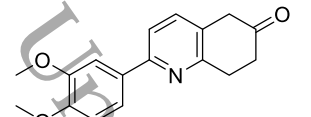
Para terminar el estudio se decidió probar algunos compuestos disustituidos como el compuesto **74i** que tiene un metoxilo en *meta* y un hidroxilo en *para* donde se observaron resultados muy interesantes empezando por U-251 con un 61.78% de inhibición, en PC-3 el resultado fue de 63%, en K-562 el resultado fue del 100% lo cual resulta interesante comparado con el compuesto **74c** sustituido en la posición *para* con un hidroxilo, en HCT-15 el resultado fue del 48.06% , sin embargo en MCF-7 fue casi del 60%, en SKLU-1 los resultados fueron del 100% de inhibición mientras que en COS-7 solo fueron del 36.28% viendo todos estos resultados se pudo

concluir que esta molécula fue muy citotóxica y poco selectiva en las líneas de cáncer sin embargo es de resaltar que en COS-7 no tuvo un valor mayor al 50% de inhibición lo cual resulta muy interesante, continuando con nuestro análisis el resultado para el compuesto **74j** sustituido con metoxilos en la posición *orto* y *para* dio porcentajes de inhibición muy bajos donde el resultado más alto fue del 30.30% en K-562, por último el compuesto **74k** que podríamos pensar que es un análogo del compuesto **74i** con dos metoxilos en posición *meta* y *para* perdió toda la actividad teniendo en su mayoría resultados como no citotóxica en la mayoría de las líneas, de 18.2% en HCT-15 y de 48.4% en K-562.

**Tipo de ensayo: Screening primario, Concentración: 25,  $\mu$ M vehículo: DMSO**

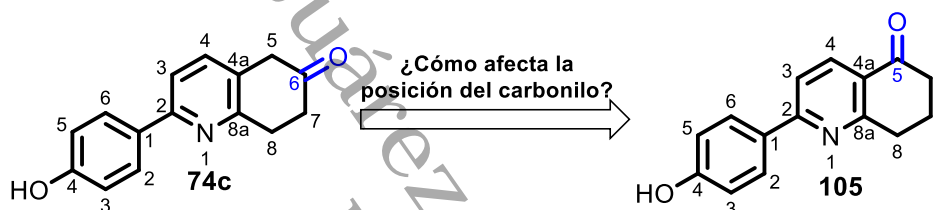
U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon, MCF-7= mama, SKLU= pulmón. COS-7: línea celular de riñón de mono (no cancerosa): NC: no citotóxica.

Compuesto	U251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS-7
	20.28	6.74	33.91	5.17	2.46	NC	NC
	NC	NC	45.3	NC	NC	NC	NC
	2.0	NC	24.4	4.9	5.4	NC	NC
	4.7	NC	45.5	13.5	NC	3.5	NC
	9.8	29.8	78.15	6.12	19.65	32.2	37.6
	61.78	63.0	100	48.06	59.94	100	36.28
	7.8	10.9	30.30	9.0	10.9	2.8	2.1

	NC	NC	48.4	18.2	NC	NC	NC
---	----	----	------	------	----	----	----

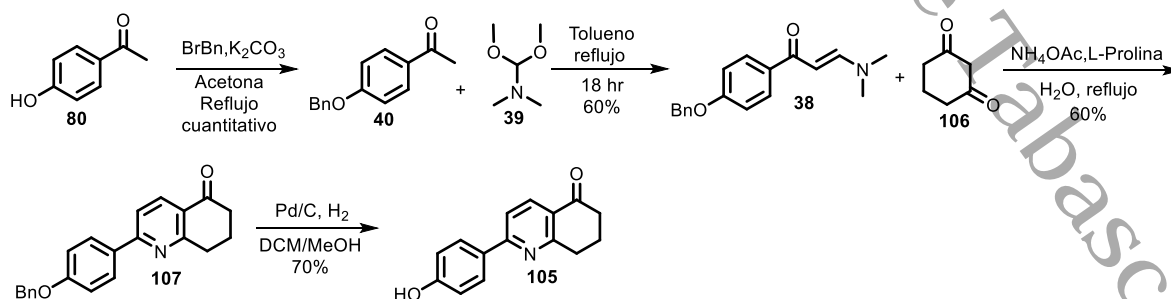
**Tabla 3. Screening a 25  $\mu\text{M}$  de los nuevos compuestos obtenidos di y tri sustituidos.**

Por último, una de las preguntas que quedaba por responder era si realmente la posición del carbonilo afectaba en la actividad biológica por lo que se dio a la tarea de averiguarlo haciendo la comparación con uno de los compuestos que se consideró de los más activos el cual fue el compuesto **74c** sustituido con un hidroxilo en la posición *para* con su isómero **105**.



**Figura 36. Análisis estructura-actividad.**

La síntesis para este compuesto fue realizada siguiendo la metodología planteada por Kantevari<sup>5</sup> a partir de correspondiente  $\beta$ -enaminona **38** que previamente habíamos preparado, 1,3-ciclohexanodiona **106**, acetato de amonio y L-prolina a reflujo de agua obteniendo **107** en 60% de rendimiento, para el último paso la hidrogenólisis<sup>46</sup> se llevó a cabo en el sistema DCM/MeOH obteniéndose **105** en un 70% de rendimiento.



**Esquema 22. Síntesis del compuesto 105.**

El producto fue caracterizado por resonancia magnética de hidrogeno y carbono los cuales se discuten a continuación utilizando la numeración de la figura 30. En el espectro de hidrógeno podemos observar en la región de alifáticos un quinteto por 2.07 ppm que integra para dos hidrógenos con  $J=6.3$  Hz y lo designaremos para C8, más adelante observamos un triplete por 2.60 ppm que integra para dos hidrógenos con  $J=6.1$  Hz y lo designaremos para C7, en 3.05 ppm hay otro triplete que integra para dos hidrógenos con  $J=6.1$  Hz y designaremos para C9, continuando en la región de aromáticos por 6.87 ppm y 7.98 ppm hay un dos dobletes con  $J=8.7$  pertenecientes a C13, C13' y a C12 y C12' respectivamente, en 7.79 ppm y 8.12 ppm podemos observar los hidrógenos del anillo de piridina 3 y 4 que corresponden a dos dobletes con  $J=8.7$  Hz. Por otra parte, el carbono nos muestra los tres metilenos por 21.89 ppm, 32.68 ppm y 38.38 ppm, además de los cuatro CH de los C12, C12', C13 y C13' por 116.18 ppm y 129.39 ppm, los dos CH de la piridina en 118.01 ppm y 135.74 ppm, también observamos los cinco carbonos *ipso* por 125.71 ppm, 129.0 ppm, 159.79 ppm, 159.94 ppm y 164.15 ppm, por último, la importante señal de carbonilo la vemos por 198.13 ppm lo que nos corrobora que el compuesto **105** fue obtenido de manera exitosa.

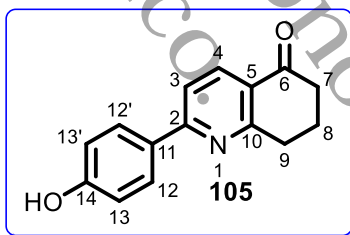


Figura 37. Compuesto 105.

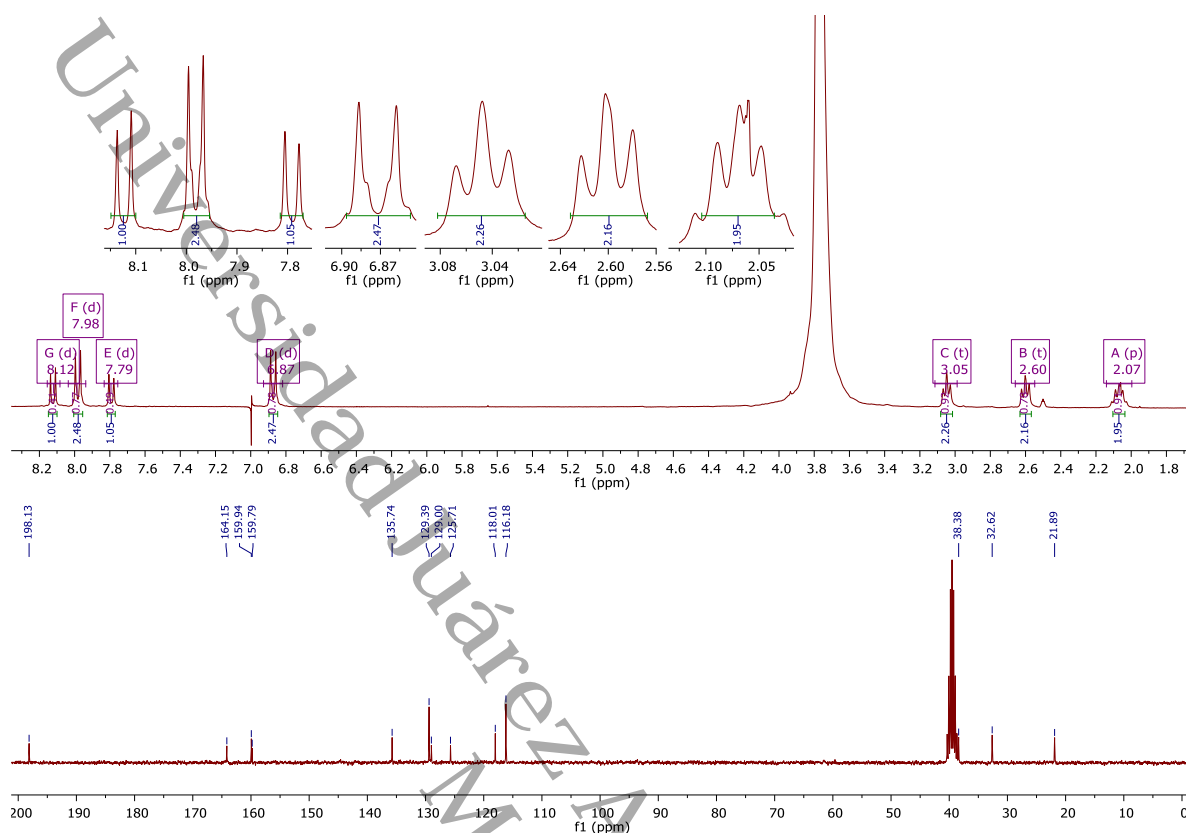


Figura 38. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de 2-(4-hidroxifenil)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona.

Una vez obtenido el compuesto **105** se llevó a pruebas citotóxicas y resultados fueron los que les mostramos a continuación.

Como se puede observar en la tabla 4 al probar el compuesto vemos que se pierde toda la actividad citotóxica en la línea de K-562 donde el resultado es del 12.08% mientras que los resultados en el resto de las líneas son bajos ya que no supera el 13% en el mejor de los casos. Con este último resultado podemos decir que la posición del carbonilo afecta directamente a la actividad biológica.

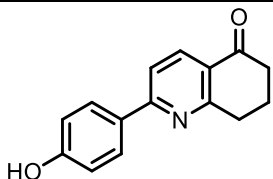
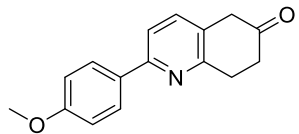
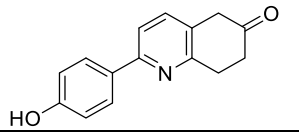
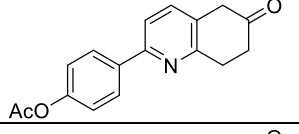
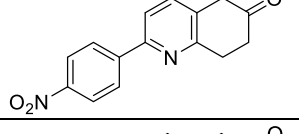
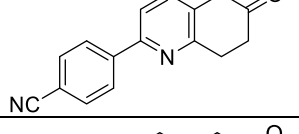
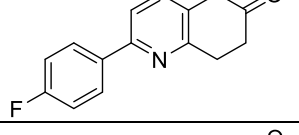
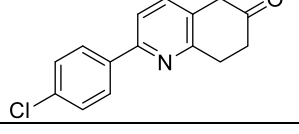
Compuesto	U251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7	SKL U-1	COS7
	12.39	NC	12.08	NC	0.37	1.4	NC

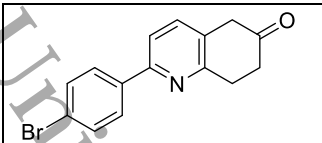
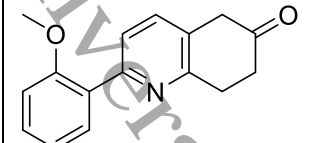
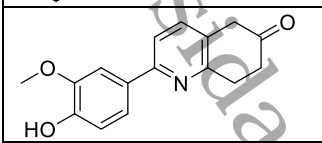
Tabla 4. Screening a 25  $\mu\text{M}$  del compuesto 105.

Una vez que se obtuvieron los resultados del porcentaje de inhibición se seleccionaron los que fueran mayores al 50% y a estos compuestos se les realizaron pruebas de  $IC_{50}$  los cuales se muestran en la Tabla 5.<sup>47</sup> Como se observa en la tabla 5 el compuesto **74b** con un metoxilo en la posición *para* del anillo de benceno muestra un  $IC_{50}$   $28.2 \pm 1.0$  en la línea de leucemia K-562 y una  $IC_{50}$  de  $47.4 \pm 2.2$  en la línea celular de riñón de mono COS-7 (células no cancerosas) lo cual muestra que si bien no es el compuesto más potente contra leucemia tampoco es el compuesto que más daña a las células sanas, cuando en la posición *para* del anillo de benceno encuentra un grupo hidroxilo (compuesto **74c**) la  $IC_{50}$  reduce a  $21.0 \pm 1.1$  en K-562 y la  $IC_{50}$  en COS-7 aumenta a  $55.7 \pm 0.9$  lo que significa que este compuesto supera a su análogo metoxilado, como última comparación cuando se acetiló el grupo hidroxilo y se obtuvo el éster correspondiente (**74c'**) el cambio en la  $IC_{50}$  fue un aumento a  $24.1 \pm 1.5$  en K-562 y un cambio más significativo en COS-7 cayendo la  $IC_{50}$  a  $37.6 \pm 1.8$ , los grupos electroattractores en la posición *para* como el nitrocompuesto **74m** mostró tener mejores resultados en K-562 con un  $IC_{50}$  de  $19.5 \pm 0.5$  sin embargo la  $IC_{50}$  obtenido en COS-7 fue de  $37.4 \pm 1.2$ , el compuesto con el grupo ciano en la posición *para* **74l** tuvo un resultado de  $IC_{50}$  en K-562 un tanto mayor comparado con el grupo nitro ya que el resultado fue de  $25.1 \pm 0.4$  y su resultado en COS-7 fue de  $32.1 \pm 0.8$ , también se obtuvieron resultados interesantes por parte de los compuestos halogenados como por ejemplo el compuesto fluorado en *para* **74o** el cual su resultado de  $IC_{50}$  en K-562 fue de  $14.4 \pm 0.3$  y en COS-7 de  $44.6 \pm 3.1$  lo que muestra como supera a los compuestos oxigenados y electroattractores por una diferencia considerable, el compuesto clorado **74p** no mostró ser superior al fluorado ya que tuvo un  $IC_{50}$  en K-562 de  $19.0 \pm 1.4$  y en COS-7 de  $27.1 \pm 0.7$ , sin embargo el compuesto bromado **74q** resultó con un  $IC_{50}$   $13.0 \pm 0.9$  siendo ligeramente mejor que el compuesto fluorado sin embargo también es más dañino en células sanas ya que si  $IC_{50}$  fue de  $16.2 \pm 0.02$ . Cuando observamos los resultados del compuesto **74h** que tiene un metoxilo la posición *orto* es notoria la diferencia de  $IC_{50}$  en K-562 a  $7.8 \pm 0.2$  y en COS-7 de  $106.8 \pm 3.8$  lo que vuelve a este compuesto nuestro hit de toda la serie ya que es el más potente en K-562 y menos dañino en células sanas. Por último, el compuesto **74i** que mostró tener actividad

en más de una línea celular tuvo los siguientes resultados: para sistema nervioso central (U251) un  $IC_{50}$  de  $25.7 \pm 0.8$ , en PC-3 (próstata)  $IC_{50}$  de  $14.7 \pm 1.1$ , en K-562 de  $7.2 \pm 0.6$ , SKLU-1 (pulmón)  $IC_{50}$  de  $6.8 \pm 0.3$  y en COS-7  $IC_{50}$  de  $37.9 \pm 0.6$ , con estos resultados podemos observar que al menos en K-562 es ligeramente más potente que el compuesto **74o**, pero mucho más dañino en células sanas. Por otro lado, hay que tomar en consideración que si comparamos todos los resultados de nuestros compuestos en COS-7 con nuestros fármacos de referencia etopósido y cisplatino podemos concluir que los compuestos obtenidos tienen  $IC_{50}$  más favorables además de ser más selectivos hacia una sola línea.

### 5.1. Resultados de $IC_{50}$ .

Compuesto	U251	PC-3	K-562	SKLU-1	COS7
			$28.2 \pm 1.0$		$47.4 \pm 2.2$
			$21.0 \pm 1.1$		$55.7 \pm 0.9$
			$24.1 \pm 1.5$		$37.6 \pm 1.8$
			$19.5 \pm 0.5$		$37.4 \pm 1.2$
			$25.1 \pm 0.4$		$32.1 \pm 0.8$
			$14.4 \pm 0.3$		$44.6 \pm 3.1$
			$19.0 \pm 1.4$		$27.1 \pm 0.7$

			13.0±0.9		16.2±0.02
			7.8±0.2		106.8±3.8
	25.7±0.8	14.7±1.1	7.2±0.6	6.8±0.3	37.9±0.6
Etoposido	2.38±0.2	31.47±2.2	2.21±0.7	2.60±0.2	7.16±0.68
Cisplatino	4.7±0.4	3.95±0.2	5.73±0.8	4.76±0.5	7.17±0.6

**Tabla 5. Resultados de IC<sub>50</sub>.**

Una vez obtenidos los resultados de IC<sub>50</sub> en las respectivas líneas cancerosas y en COS-7 se pudo determinar el índice de selectividad de los compuestos que consideramos más activos, los resultados del índice de selectividad se muestran en la Tabla 6. Se calculó la relación entre el valor IC<sub>50</sub> en células COS-7 y el de la línea celular cancerosa correspondiente (el índice de selectividad, IS) para los compuestos **74h** y **74i**. Se utilizaron etopósido y cisplatino como estándar para las líneas celulares de cáncer U-251, PC-3, K-562 y SKLU. Como se muestra en la Tabla 6, **74h** (2-OMe) fue 5 y 11 veces más selectivo que el etopósido y el cisplatino, respectivamente; en la línea celular de leucemia K-562, **74i** (4-OH-3-OMe) fue 10 veces y 1.3 veces más selectivo que el etopósido y el cisplatino, respectivamente en la línea celular de próstata PC-3, **74i** fue 1.8 veces y 4.1 veces más selectivo que el etopósido y el cisplatino, respectivamente en la línea de K-562. Finalmente, el compuesto **74i** fue 1.9 veces y 3.6 veces más selectivo que el etopósido y el cisplatino, respectivamente, en la línea celular pulmonar SKLU-1.

## 5.2. Resultados de índice de selectividad de compuestos obtenidos.

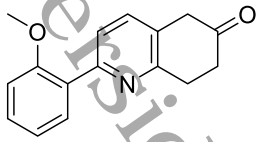
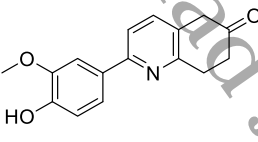
Compuesto	PC-3	K-562	SKLU-1
		13.82	
	2.44	4.93	5.42
Etoposido	0.23	2.69	2.80
Cisplatino	1.87	1.19	1.48

Tabla 6. Resultados de índice de selectividad (IS)

## 6. CONCLUSIONES

1. Se desarrolló una ruta de síntesis para la obtención de 2-aril-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-onas con sustratos sencillos y de amplia tolerancia a diversos grupos funcionales.
2. Los rendimientos de reacción fueron de regulares a buenos en las distintas etapas de reacción.
3. Se lograron obtener algunas piridinas en un proceso *one-pot* haciendo más eficiente la síntesis.
4. El único compuesto que se comportó de manera diferente en la etapa de piridinización fue **97** que tiene un hidroxilo en la posición *orto*.
5. Las 2-aril-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-onas demostraron tener citotoxicidad contra la línea de leucemia K-562.
6. La posición ideal para la sustitución del anillo de benceno para que exista actividad biológica es la posición *para* donde observamos que grupos

electroattractores por efectos mesoméricos como ciano y nitro tuvieron buenos resultados. Sin embargo, el grupo trifluorometilo que es de efecto inductivo no tuvo relevancia, los grupos electrodonadores como hidroxilos y su derivado acetilado obtuvieron buenos resultados sin embargo el compuesto metoxilado no fue tan relevante, cadenas alquílicas como el grupo metilo tampoco tuvieron resultados relevantes, los halógenos más electronegativos como flúor y cloro tuvieron buenos resultados sin embargo el compuesto bromado tuvo bajos porcentajes de inhibición.

7. Los compuestos que estaban sustituidos en la posición meta perdieron la actividad en K-562.
8. Los compuestos disustituidos en *orto* y *para*, y *meta* y *para* con metoxilos no tuvieron mayor relevancia sin embargo el compuesto **74i** que tenía un hidroxilo en la posición *para* demostró ser muy potente en distintas líneas celulares sin embargo perdió la selectividad.
9. El compuesto **74h** con un metoxilo en la posición *orto* demostró ser muy prometedor ya que es selectivo a la línea K-562, tiene una  $IC_{50}$  similar al compuesto **74i** y tuvo un mejor índice de selectividad (IS) que los fármacos de referencia etopósido y cisplatino.
10. Se demostró que el carbonilo debe de estar en la posición  $\beta$  al anillo de benceno y no  $\alpha$  ya que de ser así pierde la actividad en la línea de K-562.

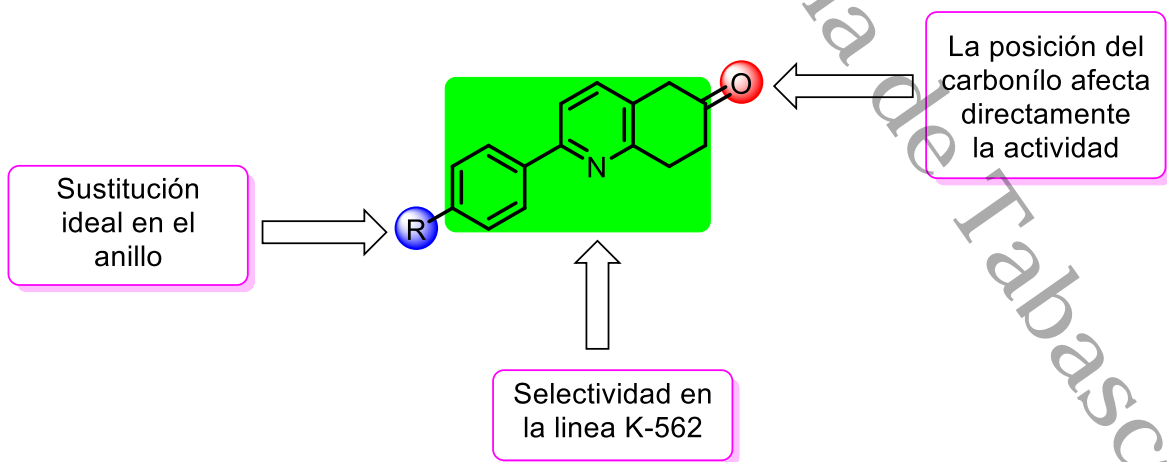


Figura 39. Conclusiones de las 2-aril-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-onas.

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

### Consideraciones generales

Los reactivos comercialmente disponibles se adquirieron de Merck y Sigma Aldrich. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  (300 y 75 MHz, respectivamente) se adquirieron en  $\text{CDCl}_3$  y DMSO-D6 a 25 °C en un espectrómetro Jeol Eclipse de 300 MHz y Fourier Bruker de 300 MHz. Los desplazamientos químicos se informan en la escala  $\delta$  en partes por millón (ppm) y se calibran para solventes residuales (7.26 ppm en  $\text{CDCl}_3$ ; 2.50 ppm en DMSO-D6) para  $^1\text{H}$  RMN y (77,16 ppm en  $\text{CDCl}_3$ ; 39.50 ppm en DMSO-d6) RMN  $^{13}\text{C}$ . Las formas de los picos se indican como sigue: s, singulete; sa, singulete amplio; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; dd, doble de dobles; ddd, doble de doble de dobles; dt, doble de triples; m, multiplete. Los valores de la constante de acoplamiento (J) se expresan en hercios (Hz). Los puntos de fusión se midieron en capilares abiertos usando un aparato Mel-Temp. Los espectros IR se obtuvieron usando un espectrómetro FTIR Tensor 27 Bruker. Los espectros de masas se registraron con espectrómetros JEOL SX 102 A por impacto electrónico (EI) y análisis en directo en tiempo real (DART). Las reacciones se controlaron por TLC y se visualizaron utilizando una lámpara UV dual de longitud de onda corta/longitud de onda larga. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo en gel de sílice 60 (malla 230-400 ASTM) de Macherey-Nagel GmbH & Co.

### Ensayos de la actividad biológica

Los ensayos de citotoxicidad se llevaron a cabo en el Instituto de Química de la UNAM en el laboratorio de pruebas biológicas y su procedimiento se describe a continuación:

### Líneas celulares y medio de cultivo

Los compuestos se examinaron *in vitro* frente a seis líneas celulares de origen humano: HCT-15 (adenocarcinoma colorrectal humano), MCF-7 (adenocarcinoma mamario humano), K-562 (leucemia mielógena crónica humana), U-251 (glioblastoma humano), PC-3 (adenocarcinoma de próstata) y líneas celulares SKLU-1 (adenocarcinoma de pulmón humano), suministradas por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI, EE. UU.). La citotoxicidad de los compuestos en las líneas celulares se determinó siguiendo los protocolos establecidos por el NCI. Los compuestos también se evaluaron contra la línea COS-7 (no cancerosa de riñón de mono similar a fibroblastos) suministrada por el Hospital General Siglo XXI-IMSS (México). Las líneas celulares se cultivaron en medio RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 10%, L-glutamina 2 mM, penicilina G sódica 10000 unidades/mL, sulfato de estreptomina 10000  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , anfotericina B 25  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (Gibco), y 1% de aminoácidos no esenciales (Gibco). Las células se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera

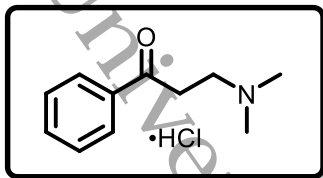
humidificada con 5% de CO<sub>2</sub>. La viabilidad de las células utilizadas en los experimentos superó el 95 %, según se determinó mediante un ensayo con azul de tripano.

### Ensayo de citotoxicidad

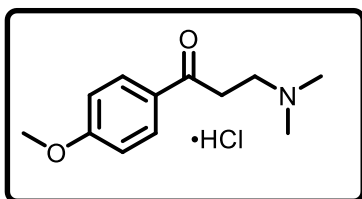
Después de tratar las células tumorales con los compuestos de prueba, se determinó la citotoxicidad utilizando un colorante de unión a proteínas, sulforodamina B (SRB), en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular. Las células se retiraron de los frascos de cultivo de tejidos mediante tratamiento con tripsina y se diluyeron con medio fresco. Se pipetearon 100 microlitros de la suspensión celular en placas de microtitulación de 96 pocillos (Costar), que contienen 5000 o 7500 células por pocillo, y el cultivo se incubó a 37 °C durante 24 h en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5 %. Posteriormente, se añadió a cada pozo una alícuota de 100 µL de los compuestos de prueba en disolución, obtenidos por dilución de las soluciones madre. Los cultivos se expusieron durante 48 h al fármaco en concentraciones que oscilaban entre 1 y 50 µM. Después del período de incubación, las células se fijaron al sustrato plástico mediante la adición de 50 µL de ácido tricloroacético frío acuoso al 50%. Las placas se incubaron a 4 °C durante 1 hora, se lavaron con agua del grifo y se secaron al aire. Las células fijadas con ácido tricloroacético se tiñeron mediante la adición de SRB al 0,4 %. A continuación, la solución de SRB libre se eliminó lavando con ácido acético acuoso al 1%. Las placas se secaron al aire y el colorante unido se solubilizó mediante la adición de Tris base 10 mM sin tamponar (100 µL). Las placas se colocaron en un agitador durante 5 min y se determinó la absorción a 515 nm utilizando un lector de placas ELISA (Bio-Tex Instruments).

### PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIÓN DE MANNICH

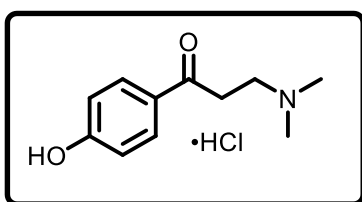
A una mezcla de 1 equivalente de acetofenona correspondiente, 1,3 equivalentes de paraformaldehído (calculado sobre el monómero) y 1,5 equivalentes de clorhidrato de dimetilamina en 8 ml de etanol se le añadieron cinco gotas de ácido clorhídrico. Luego, la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas y enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 10 ml de acetona al matraz y la mezcla se enfrió a 0°C durante 12 horas. Después de este tiempo la sal de Mannich correspondiente precipitó, se lavó con acetona fría y secó al vacío. El producto se utilizó sin purificación previa.

**Clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-fenilpropan-1-ona (88a).**

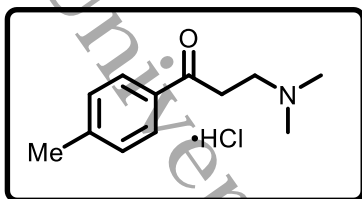
Siguiendo el procedimiento general usando acetofenona (1 gramo, 8,32 mmol), paraformaldehído (325 mg, 10,82 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (1,019 gramos, 12,49 mmol) se obtuvieron 1.511 g de **88a** con un rendimiento del 85 % como un sólido blanco (punto de fusión encontrado: 152- 154 °C, punto de fusión indicado: 155 °C).<sup>41</sup>

**Clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil) propan-1-ona (88b).**

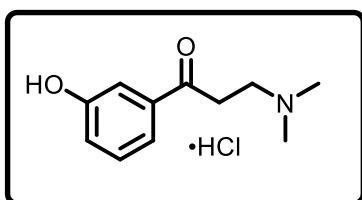
Siguiendo el procedimiento general usando 4-metoxiacetofenona (1,251 gramos, 8,33 mmol), paraformaldehído (325 mg, 10,82 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (1,019 gramos, 12,49 mmol) se obtuvo 1.522 g de **88b** con un rendimiento del 75 % como un sólido blanco (punto de fusión encontrado: 160-162 °C, punto de fusión indicado: 165-167 °C).<sup>48</sup>

**Clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil) propan-1-ona (88c).**

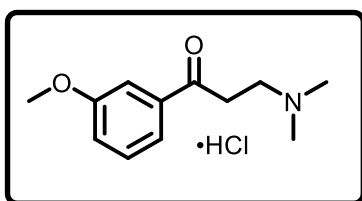
Siguiendo el procedimiento general usando 4-hidroxiacetofenona (1 gramo, 7,34 mmol), paraformaldehído (287 mg, 9,54 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (898 mg, 11,01 mmol), se obtuvo 1.030 g **88c** con un rendimiento del 61 % como un sólido blanco (punto de fusión encontrado: 192-194 °C, punto de fusión informado: 192 °C).<sup>49</sup>

**Clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-(p-tolil) propan-1-ona (88d).**

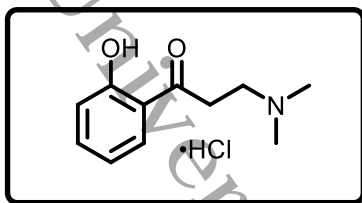
Siguiendo el procedimiento general usando 4-metilacetofenona (1 gramo, 7,45 mmol), paraformaldehído (291 mg, 9,68 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (912 mg, 11,18 mmol), se obtuvo 1.018 g de **88d** con un rendimiento del 60 % como un sólido blanco (punto de fusión encontrado: 156-158 °C, punto de fusión indicado: 158-160 °C).<sup>50</sup>

**Clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-(3-hidroxifenil) propan-1-ona (88e).**

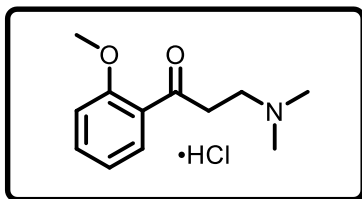
Siguiendo el procedimiento general usando 3-hidroxiacetofenona (1 gramo, 7,34 mmol), paraformaldehído (287 mg, 9,54 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (898 mg, 11,01 mmol), se obtuvo 1.434 g de **88e** con un rendimiento del 85 % como un sólido marrón (punto de fusión encontrado: 172-174 °C, punto de fusión informado: 176 °C).<sup>49</sup>

**Clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil) propan-1-ona (88f).**

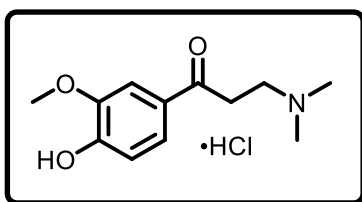
Siguiendo el procedimiento general usando 3-metoxiacetofenona (1 gramo, 6,65 mmol), paraformaldehído (260 mg, 8,64 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (813 mg, 9,97 mmol) se obtuvo 1.103 g de **88f** con un rendimiento del 68% como un sólido blanco (punto de fusión encontrado: 166-168 °C, punto de fusión indicado: 160 °C).<sup>49</sup>

**Clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-(2-hidroxifenil) propan-1-ona (88g).**

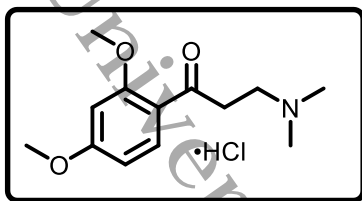
Siguiendo el procedimiento general usando 2-hidroxiacetofenona (1 gramo, 7,34 mmol), paraformaldehído (287 mg, 9,54 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (898 mg, 11,01 mmol) se obtuvo 1.518 g de **88g** con un rendimiento del 90 % como un sólido blanco (punto de fusión encontrado: 180-182 °C, punto de fusión informado: 176 °C).<sup>51</sup>

**Clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-(2-metoxifenil) propan-1-ona (88h).**

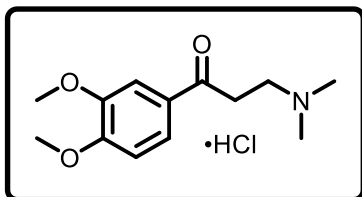
Siguiendo el procedimiento general usando 2-metoxiacetofenona (1 gramo, 6,65 mmol), paraformaldehído (260 mg, 8,64 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (813 mg, 9,97 mmol) se obtuvo 0.568 g de **88 h** con un rendimiento del 35 % como un sólido marrón y se usó inmediatamente porque la sal no es estable.<sup>52</sup>

**Clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil) propan-1-ona (88i).**

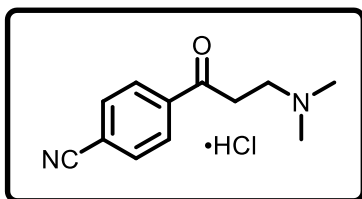
Siguiendo el procedimiento general utilizando acetovainillona (1 gramo, 6,02 mmol), paraformaldehído (235 mg, 7,82 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (736 mg, 9,03 mmol) se obtuvo 0.625 g de **88i** con un rendimiento del 40% como un sólido blanco (punto de fusión encontrado: descomposición 168-170 °C), punto de fusión indicado: descomposición 171-172°C).<sup>53</sup>

**Clorhidrato de 1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(dimetilamino) propan-1-ona (88j).**

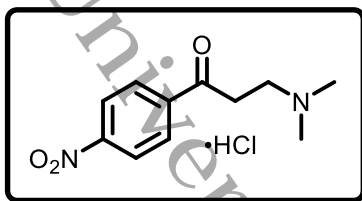
Siguiendo el procedimiento general usando 2,4-dimetoxiacetofenona (1 gramo, 5,55 mmol), paraformaldehído (216 mg, 7,21 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (679 mg, 8,32 mmol), se obtuvo 1.473 g de **88j** con un rendimiento del 97 % como un sólido de color naranja pálido (punto de fusión encontrado: 110-112 °C). HRMS (DART): Calc. para [C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> + H] 238.1436; encontrado 238.1443.

**Clorhidrato de 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(dimetilamino) propan-1-ona (88k).**

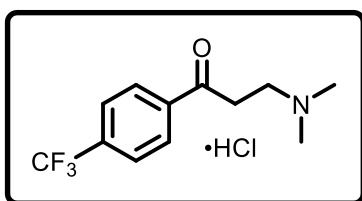
Siguiendo el procedimiento general usando 3,4-dimetoxiacetofenona (1 gramo, 5,55 mmol), paraformaldehído (216 mg, 7,21 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (679 mg, 8,32 mmol), se obtuvo 0.395 g de **88k** con un rendimiento del 26 % como un sólido marrón (punto de fusión encontrado: 158-160 °C). HRMS (DART): Calc. para [C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> + H] 238.1435; encontrado 238.1443.

**Clorhidrato de 4-(3-(dimetilamino)propanoil) benzonitrilo (88l).**

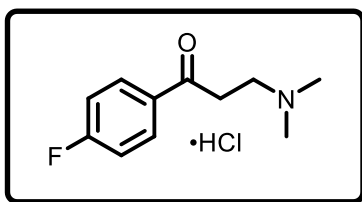
Siguiendo el procedimiento general usando 4-acetilbenzonitrilo (1 gramo, 6,89 mmol), paraformaldehído (269 mg, 8,96 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (843 mg, 10,33 mmol) se obtuvieron 0.641 g de **88l** con un rendimiento del 39% como un sólido blanco (punto de fusión encontrado: 163-165 °C).<sup>54</sup>

**Clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil) propan-1-ona (88m).**

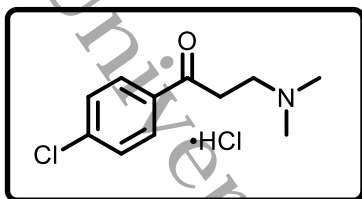
Siguiendo el procedimiento general usando 4-nitroacetofenona (1 gramo, 6,05 mmol), paraformaldehído (237 mg, 7,86 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (740 mg, 9,07 mmol) se obtuvo 1.253 g de **88m** con un rendimiento del 80 % como un sólido amarillo (punto de fusión encontrado: 190-192 °C, punto de fusión informado: 190-191 °C).<sup>55</sup>

**Clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (88n).**

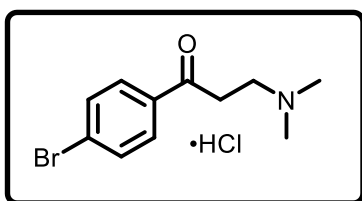
Siguiendo el procedimiento general usando 4-trifluorometilacetofenona (1 gramo, 5,31 mmol), paraformaldehído (208 mg, 6,90 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (650 mg, 7,96 mmol), se obtuvo 0.764 g de **88n** con un rendimiento del 51 % como un sólido blanco (punto de fusión encontrado: 152-154 °C, punto de fusión indicado: 151-152 °C).<sup>56</sup>

**Clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil) propan-1-ona (88o).**

Siguiendo el procedimiento general usando 4-fluoroacetofenona (1 gramo, 7,24 mmol), paraformaldehído (283 mg, 2,82 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (886 mg, 10,86 mmol) se obtuvo 1.224 g de **88o** con un rendimiento del 73 % como un sólido blanco (punto de fusión encontrado: 158-160 °C, punto de fusión informado: 156-158 °C).<sup>57</sup>

**Clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino) propan-1-ona (88p).**

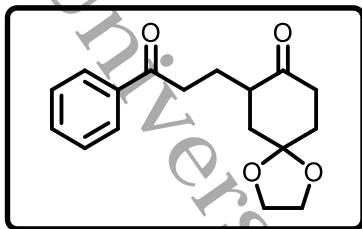
Siguiendo el procedimiento general usando 4-cloroacetofenona (1 gramo, 6,47 mmol), paraformaldehído (253 mg, 8,41 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (792 mg, 9,70 mmol) se obtuvo 770 mg de **88p** con un rendimiento del 48 % como un sólido blanco (punto de fusión encontrado: 174-176 °C, punto de fusión indicado: 172,5-173,5 °C).<sup>56</sup>

**1-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino) propan-1-ona (88q).**

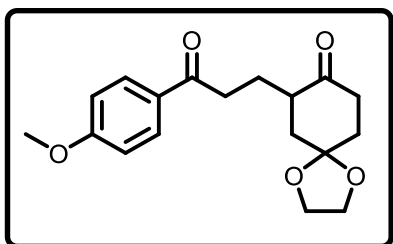
Siguiendo el procedimiento general usando 4-bromoacetofenona (1 gramo, 5,02 mmol), paraformaldehído (196 mg, 6,53 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (614 mg, 7,53 mmol) se obtuvo 0.970 g de **88q** con un rendimiento del 66 % como un sólido blanco (punto de fusión encontrado: 196-198 °C, punto de fusión indicado: 194,6 °C).<sup>58</sup>

**PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA ADICIÓN DE MICHAEL TÉRMICA.**

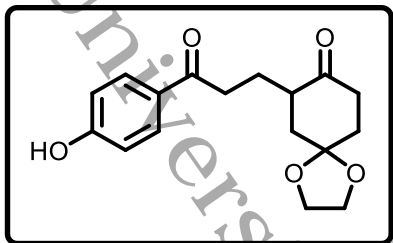
En un matraz balón con 1 equivalente de la sal de Mannich correspondiente, se añadieron primero 1,5 equivalentes de trietilamina y luego 2 equivalentes de 1,4-ciclohexanodiona monoetilenacetal **26**. La mezcla se calentó a 145-150 °C durante 25 minutos. El crudo se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo tres veces con acetato de etilo y agua, las capas orgánicas combinadas se secaron usando MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron a presión reducida para dar el producto crudo. A continuación, el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

**7-(3-oxo-3-fenilpropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86a).**

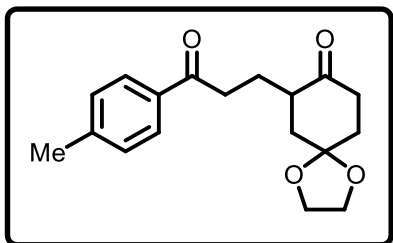
**26** (110 mg, 0,70 mmol) y **88a** (75 mg, 0,35 mmol) dieron 72 mg de **86a**. Rendimiento 71%; Sólido blanco, p.f. 58-60°C; cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 85:15, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.00 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.12 – 3.99 (m, 4H), 3.15 (ddd, J = 17.0, 8.8, 5.7 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 17.0, 8.7, 6.3 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 13.7, 8.1, 5.7 Hz, 1H), 2.68 (td, J = 14.7, 6.5 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 14.1, 5.0, 3.1 Hz, 1H), 2.20 – 1.93 (m, 4H), 1.82 (t, J = 13.2 Hz), 1H), 1.72 (dddd, J = 13.7, 8.9, 6.3, 4.5 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 24.1, 34.8, 36.2, 38.4, 41.2, 45.8, 64.6, 64.8, 107.3, 128.1, 128.6, 133.0, 136.8, 200.0, 211.6. **IR (ATR):** Vmax (cm<sup>-1</sup>) 2955, 2929, 2882, 1697, 1679, 1596, 1580, 1450, 1127, 744, 688. **EM (DART):** Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> + H] 289.1435; encontrado 289.1439.

**7-(3-(4-metoxifenil)-3-oxopropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86b).**

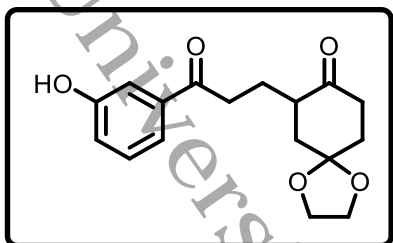
**26** (128 mg, 0,82 mmol) y **88b** (100 mg, 0,41 mmol) dieron 85 mg de **86b**. Rendimiento 65%; sólido amarillo, p.f. 66-68°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 85:15, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4,08 – 3,98 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.06 (ddd, J = 16.6, 9.0, 5.7 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J = 16.5, 8.8, 6.3 Hz, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.65 (td, J = 14.6, 6.6 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 14.1, 5.0, 3.1 Hz, 1H), 2.13 (ddd, J = 12.9, 5.7, 3.4 Hz, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 1.78 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.68 (dddd, J = 13.8, 9.0, 6.3, 4.5 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 211.6, 198.6, 163.4, 130.4, 129.9, 113.7, 107.3, 64.8, 64.6, 55.4, 45.8, 41.1, 38.4, 35.9, 34.8, 24.3. **IR (ATR):** Vmax (cm<sup>-1</sup>): 2959, 2933, 2887, 1699, 1667, 1602, 1595, 1420, 1252, 1123, 1029, 837. **EM (DART):** Calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> + H] 319.1549; encontrado 319.1545.

**7-(3-(4-hidroxifenil)-3-oxopropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86c).**

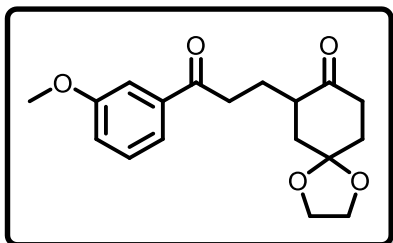
**26** (140 mg, 0,90 mmol) y **88c** (103 mg, 0,45 mmol) dieron 107 mg de **86c**. Rendimiento 78%; Sólido blanco, p.f. 106-108°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 80:20 a 70:30, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.09 – 3.95 (m, 4H), 3.06 (ddd, J = 16.5, 8.9, 5.8 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J = 16.4, 8.7, 6.3 Hz, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.66 (dddd, J = 14.1, 12.9, 6.6, 1.1 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J = 14.2, 5.0, 3.2 Hz, 1H), 2.18 – 1.91 (m, 4H), 1.79 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.69 (tdd, J = 10.9, 5.4, 3.2 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 213.0, 199.5, 161.1, 131.0, 129.5, 115.6, 107.4, 64.9, 64.8, 46.0, 41.2, 38.5, 36.0, 34.9, 24.5. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3371, 2948, 2931, 2887, 1702, 1664, 1605, 1583, 1121, 823. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> + H] 305.1380; encontrado 305.1389.

**7-(3-oxo-3-(p-tolil)propil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86d).**

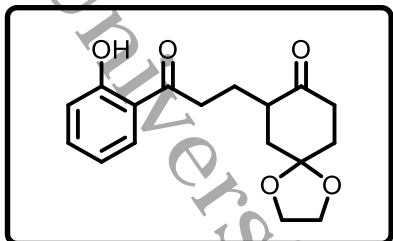
**26** (150 mg, 0,96 mmol) y **88d** (108 mg, 0,48 mmol) dieron 100 mg de **86d**. Rendimiento 70%; sólido blanco, p.f. 77-79°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 85:15, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.06 – 3.96 (m, 4H), 3.09 (ddd, J = 16.8, 8.9, 5.8 Hz, 1H), 2.92 (dddd, J = 16.8, 8.7, 6.3 Hz, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.65 (dddd, J = 14.2, 13.1, 6.6, 1.1 Hz, 1H), 2.41 – 2.32 (m, 4H), 2.17 – 1.93 (m, 4H), 1.78 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.68 (tdd, J = 9.1, 4.2, 1.7 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 211.6, 199.7, 143.8, 134.5, 129.3, 128.3, 107.4, 64.9, 64.7, 45.9, 41.2, 38.5, 36.2, 34.9, 24.2, 21.7. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2947, 2929, 2885, 1699, 1676, 1608, 1573, 1437, 1122, 809. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> + H] 303.1592; encontrado 303.1596.

**7-(3-(3-hidroxifenil)-3-oxopropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86e).**

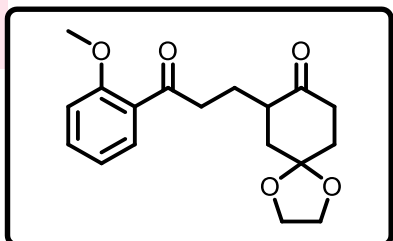
**26** (150 mg, 0,96 mmol) y **88e** (110 mg, 0,48 mmol) dieron 112 mg de **86e**. Rendimiento 77%; sólido blanco, p.f. 80-82°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 75:25, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.1, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 4H), 3.11 (ddd, J = 16.9, 8.8, 5.7 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 16.9, 8.6, 6.3 Hz, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.75 – 2.57 (m, 1H), 2.38 (ddd, J = 14.1, 5.0, 3.2 Hz, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.79 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 212.5, 200.7, 156.6, 138.1, 130.0, 120.7, 120.6, 114.7, 107.4, 64.9, 64.7, 45.9, 41.1, 38.5, 36.5, 34.9, 24.2. **IR (ATR)**: Vmax (cm<sup>-1</sup>): 3434, 2947, 2893, 1699, 1667, 1595, 1448, 1283, 1128, 872. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> + H] 305.1401; encontrado 305.1389.

**7-(3-(3-metoxifenil)-3-oxopropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86f).**

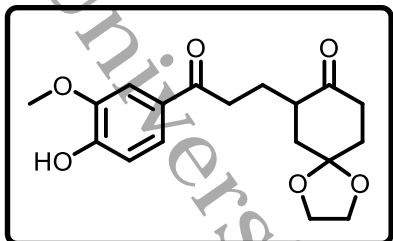
**26** (150 mg, 0,96 mmol) y **88f** (117 mg, 0,48 mmol) dieron 126 mg de **86f**. Rendimiento 82%; sólido blanco, p.f. 68°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 90:10 a 80:20, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.55 (ddd, J = 7.6, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.2, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.11 (ddd, J = 16.9, 8.9, 5.8 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 16.9, 8.7, 6.3 Hz, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.65 (dddd, J = 14.3, 13.3, 6.6, 1.1 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 14.1, 5.0, 3.1 Hz, 1H), 2.17 – 1.94 (m, 4H), 1.79 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.68 (tdd, J = 9.1, 4.4, 1.8 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 211.6, 199.9, 159.9, 138.2, 129.6, 120.9, 119.7, 112.3, 107.4, 64.9, 64.7, 55.5, 45.8, 41.2, 38.5, 36.5, 34.9, 24.2. **IR (KBr)**: Vmax (cm<sup>-1</sup>): 3066, 2961, 2923, 2879, 2838, 1703, 1589, 1465, 1251, 1126, 1044, 861, 770, 688. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub> + H] 319.1543; encontrado 319.1545.

**7-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86g).**

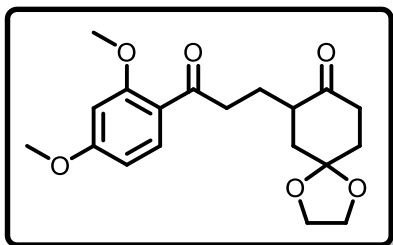
**26** (150 mg, 0,96 mmol) y **88g** (110 mg, 0,48 mmol) dieron 85 mg de **86g**. Rendimiento 58%; sólido blanco, p.f. 86-88°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 85:15 a 70:30, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 12.29 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.6, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 3H), 3.16 (ddd, J = 16.6, 9.0, 5.7 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 16.6, 8.9, 6.2 Hz, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 1H), 2.66 (dddd, J = 14.4, 13.5, 6.6, 1.1 Hz, 1H), 2.38 (ddd, J = 14.2, 5.0, 3.1 Hz, 1H), 2.11 (dddd, J = 12.2, 9.1, 6.0, 3.6 Hz, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.80 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.68 (dddd, J = 13.7, 9.0, 6.1, 4.5 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 211.48, 206.42, 162.52, 136.38, 130.22, 119.33, 119.03, 118.53, 107.33, 64.91, 64.74, 45.75, 41.26, 38.46, 36.11, 34.86, 24.29. **IR (ATR)**: Vmax (cm<sup>-1</sup>): 2975, 2955, 2930, 2895, 1703, 1646, 1609, 1575, 1446, 1267, 1127, 833. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> + H] 305.1375; encontrado 305.1389.

**7-(3-(2-metoxifenil)-3-oxopropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86h).**

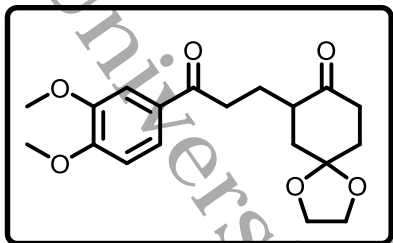
**26** (140 mg, 0,90 mmol) y **88h** (109 mg, 0,45 mmol) dieron 59 mg de **86h**. Rendimiento 41%; sólido blanco, p.f. 78-80°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 90:10 a 80:20, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.65 (ddd, J = 7.7, 1.9, 0.4 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.04 – 6.89 (m, 2H), 4.06 – 3.98 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.15 – 2.88 (m, 2H), 2.82 – 2.66 (m, 1H), 2.71 – 2.55 (m, 1H), 2.36 (ddd, J = 14.1, 5.0, 3.2 Hz, 1H), 2.17 – 1.90 (m, 4H), 1.75 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.72 – 1.54 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 211.6, 202.5, 158.5, 133.3, 130.3, 128.5, 120.7, 111.6, 107.5, 64.8, 64.7, 55.6, 45.9, 41.2, 41.1, 38.4, 34.9, 24.0. **IR (KBr)**: Vmax (cm<sup>-1</sup>): 3089, 2978, 2951, 2886, 2841, 1701, 1595, 1466, 1248, 1131, 1025, 759. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub> + H] 319.1533; encontrado 319.1545.

**7-(3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-oxopropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86i).**

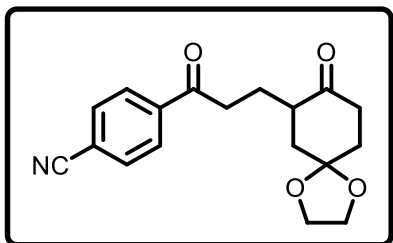
**26** (150 mg, 0,96 mmol) y **88i** (124 mg, 0,48 mmol) dieron 131 mg de **86i**. Rendimiento 82%; sólido blanco, p.f. 120-122°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 85:15 a 50:50, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9.94 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.72 – 2.47 (m, 2H), 2.21 (ddd, J = 14.2, 5.0, 3.2 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 13.1, 5.8, 3.2 Hz, 1H), 1.94 (ddt, J = 17.7, 8.2, 5.7 Hz, 3H), 1.71 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.45 (dq, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 211.3, 198.6, 152.1, 148.1, 129.1, 123.4, 115.5, 111.7, 107.4, 64.6, 64.5, 56.2, 45.6, 38.4, 35.5, 34.4, 24.4. **IR (ATR):** Vmax (cm<sup>-1</sup>): **EM (DART):** Calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> + H] 335.1499; encontrado 335.1494.

**7-(3-(2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86j).**

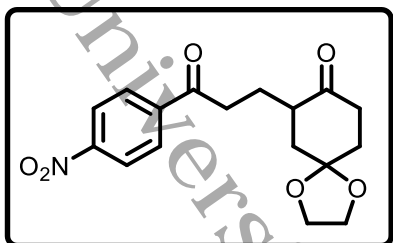
**26** (150 mg, 0,96 mmol) y **88j** (130 mg, 0,48 mmol) dieron 95 mg de **86j**. Rendimiento 57%; sólido blanco, p.f. 107-109°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 85:15 a 70:30, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.08 – 2.86 (m, 2H), 2.79 – 2.56 (m, 2H), 2.35 (ddd, J = 14.0, 5.0, 3.3 Hz, 1H), 2.18 – 1.88 (m, 4H), 1.74 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.61 (td, J = 14.1, 6.6 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 211.7, 200.2, 164.4, 160.8, 132.7, 121.3, 107.5, 105.1, 98.4, 64.8, 64.7, 55.6, 55.5, 46.0, 41.1, 38.4, 34.9, 24.2. **IR (ATR):** Vmax (cm<sup>-1</sup>): 2956, 2935, 2895, 2847, 1702, 1649, 1596, 1456, 1213, 1126, 1020, 826, 650. **EM (DART):** Calc. para [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> + H] 349.1641; encontrado 349.1651.

**7-(3-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86k).**

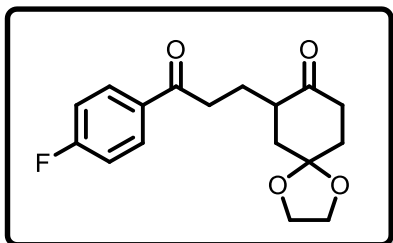
**26** (81 mg, 0,52 mmol) y **88k** (70 mg, 0,26 mmol) dieron 46 mg de **86k**. Rendimiento 52%; sólido beige, p.f. 110-112°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 85:15 a 65:35, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 7.64 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62 (ddd, J = 26.1, 13.7, 6.5 Hz, 2H), 2.21 (ddd, J = 14.1, 4.9, 3.3 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J = 13.1, 5.7, 3.1 Hz, 1H), 2.05 – 1.82 (m, 3H), 1.71 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.46 (dq, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 211.3, 199.0, 153.5, 149.1, 131.1, 123.1, 111.4, 110.8, 107.4, 64.6, 64.5, 56.3, 56.1, 45.6, 38.4, 35.6, 34.4, 24.3. **IR (KBr)**: Vmax (cm<sup>-1</sup>): 3084, 3003, 2932, 2840, 1713, 1673, 1588, 1512, 1416, 1262, 1109, 1025, 805. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> + H] 349.1646; encontrado 349.1651.

**4-(3-(8-oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)propanoil)benzonitrilo (86l).**

**26** (150 mg, 0,96 mmol) y **88l** (115 mg, 0,48 mmol) dieron 94 mg de **86l**. Rendimiento 62%; sólido amarillo, p.f. 140-142°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 75:25, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.14 – 3.95 (m, 4H), 3.15 (ddd, J = 17.2, 9.1, 5.5 Hz, 1H), 2.95 (ddd, J = 17.2, 8.9, 6.1 Hz, 1H), 2.78 (ddt, J = 13.4, 9.3, 5.1 Hz, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 1H), 2.37 (ddd, J = 14.1, 5.0, 3.0 Hz, 1H), 2.16 – 1.90 (m, 4H), 1.80 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 211.6, 198.7, 139.8, 132.6, 128.7, 118.1, 116.4, 107.3, 65.0, 64.8, 45.7, 41.4, 38.5, 36.8, 34.9, 24.1. **IR (ATR)**: Vmax (cm<sup>-1</sup>): 2956, 2938, 2923, 2890, 2235, 1734, 1687, 1607, 1562, 1437, 1123, 825. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub> + H] 314.1400; encontrado 314.1392.

**7-(3-(4-nitrofenil)-3-oxopropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86m).**

**26** (150 mg, 0,96 mmol) y **88m** (124 mg, 0,48 mmol) dieron 85 mg de **86m**. Rendimiento 53%; sólido marrón, p.f. 100-102°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 75:25, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.9 Hz), 2H), 4.10 – 3.98 (m, 4H), 3.19 (ddd, J = 17.2, 9.0, 5.5 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 17.2, 8.9, 6.2 Hz, 1H), 2.79 (ddt, J = 13.4, 9.3, 5.0 Hz, 1H), 2.66 (td, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 2.38 (ddd, J = 14.1, 5.0, 3.0 Hz, 1H), 2.16 – 1.90 (m, 4H), 1.81 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 211.7, 198.5, 150.4, 141.3, 129.3, 124.0, 107.4, 65.0, 64.8, 45.8, 41.4, 38.5, 37.1, 34.9, 24.1. **IR (ATR):** Vmax (cm<sup>-1</sup>): 2855, 2934, 2893, 1709, 1681, 1602, 1526, 1454, 1343, 1115, 856. **EM (DART):** Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>6</sub> + H] 334.1294; encontrado 334.1290.

**7-(3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (86o).**

**26** (150 mg, 0,96 mmol) y **88o** (111 mg, 0,48 mmol) dieron 84 mg de **86o**. Rendimiento 57%; sólido amarillo, p.f. 101-103°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 90:10 a 85:15, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.00 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.09 – 3.93 (m, 4H), 3.10 (ddd, J = 16.9, 9.0, 5.7 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 17.0, 8.8, 6.3 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 13.2, 8.5, 4.6 Hz, 1H), 2.64 (dt, J = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 14.1, 5.0, 3.1 Hz, 1H), 2.17 – 1.89 (m, 4H), 1.79 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.68 (dddd, J = 15.5, 9.0, 6.4, 4.4 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 211.7, 198.5, 167.5, 164.2, 133.4, 133.4, 131.0, 130.8, 115.9, 115.6, 107.4, 64.9, 64.8, 45.9, 41.3, 38.5, 36.3, 34.9, 24.3. **IR (ATR):** Vmax (cm<sup>-1</sup>): 2962, 2924, 2897, 2858, 1697, 1681, 1592, 1504, 1147, 813. **EM (DART):** Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>1</sub>O<sub>4</sub> + H] 307.1353; encontrado 305.1346.

## PROCEDIMIENTO GENERAL PARA FORMACIÓN DE PIRIDINAS.

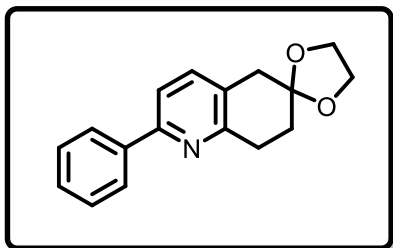
### Método A:

En un matraz balón se añadió 1 equivalente del compuesto de 1,5-dicarbonilo y 2 equivalentes de acetato de amonio en etanol (0.2 M), la reacción se calentó a reflujo durante cuatro horas para obtener la piridina deseada. La purificación de los compuestos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna.

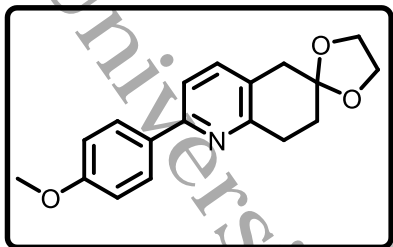
### Método B:

En un matraz balón se añadieron dos equivalentes de 1,4-ciclohexanodiona monoetilencetal **26**, un equivalente de la base de Mannich correspondiente y 1,5 equivalentes de trietilamina, la mezcla se calentó a 145-150 °C durante 25 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego el material crudo se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (tres veces), la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. El crudo se puso en un matraz y se le añadieron dos equivalentes de acetato de amonio en etanol (0.2 M) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Se evaporó el disolvente y se lavó el crudo con acetato de etilo y agua. En algunos casos, la piridina y el precursor de 1,5-dicarbonilo tenían un R<sub>f</sub> muy similar, por lo que el crudo se trató con 1 equivalente de borohidruro de sodio en metanol durante 1-2 horas cuando desapareció el compuesto de 1,5-dicarbonilo (seguido por TLC) el disolvente se evaporó y el compuesto se purificó por cromatografía en columna.

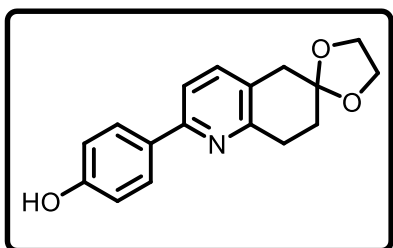
### 2-fenil-7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolano] (**85a**).



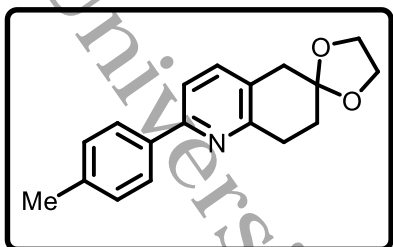
Método A: A partir de 50 mg de **86a** se obtuvieron 28 mg de **85a**. Rendimiento 60%; sólido amarillo, p.f. 80-82°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 85:15 a 80:10, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.98 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.55 – 7.40 (m, 5H), 4.08 (s, 4H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.12 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 30.6, 31.4, 38.3, 64.7, 107.4, 118.9, 127.3, 128.8, 129.1, 138.9, 154.9, 155.4. **IR (ATR)**: 3056, 2944, 2926, 2833, 1584, 1566, 1455, 1247, 1100, 828. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> + H] 268.1324; encontrado 268.1337.

**2-(4-metoxifenil)-7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolano] (85b).**

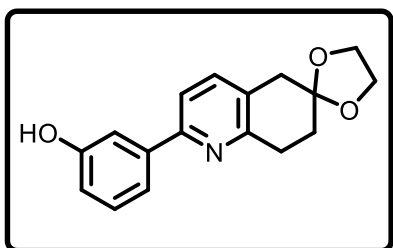
Método A: A partir de 60 mg de **86b** se obtuvieron 31 mg de **85b**. Rendimiento 55%; sólido beige, p.f. 92-94°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 85:15 a 80:10, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 30.5, 31.4, 38.2, 55.4, 64.7, 107.4, 114.2, 118.3, 127.9, 128.6, 138.9, 154.5, 155.0, 160.6. **IR (ATR)**: Vmax (cm<sup>-1</sup>): 3001, 2943, 2918, 2888, 2850, 1606, 1583, 1456, 1245, 1098, 1024, 821. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> + H] 298.1443; encontrado 298.1443.

**4-(7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolan]-2-il) fenol (85c).**

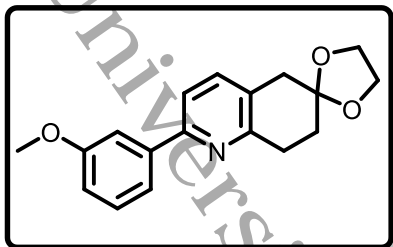
Método A: A partir de 80 mg de **86c** se obtuvieron 52 mg de **85c**. Rendimiento 70%; sólido blanco, desc: 200-202 °C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 75:25 a 70:30, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9.65 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 158.7, 155.3, 154.1, 138.3, 130.3, 128.2, 127.7, 117.0, 115.9, 107.5, 64.5, 38.0, 31.6, 31.4. **IR (ATR)**: Vmax(cm<sup>-1</sup>): 3002, 2961, 2936, 2877, 1609, 1587, 1442, 1237, 1108, 813. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> + H] 284.1274; encontrado 284.1286.

**2-(p-tolil)-7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolano] (85d).**

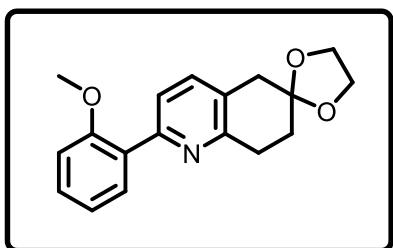
Método A. A partir de 88 mg de **86d** se obtuvieron 41 mg de **85d**. Rendimiento 50%; sólido beige, p.f. 134-136°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 85:15 a 75:25, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.02 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-D<sub>6</sub>, 75 MHz): 155.6, 154.0, 138.7, 138.5, 136.5, 129.8, 128.7, 126.8, 117.7, 107.5, 64.5, 38.1, 31.6, 31.4, 21.4. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2977, 2948, 2931, 2891, 1582, 1563, 1458, 1255, 1101, 810. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> + H] 282.1482; encontrado 282.1494.

**3-(7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolan]-2-il) fenol (85e).**

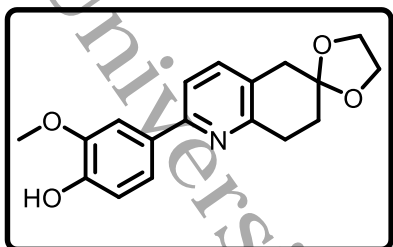
Método A. A partir de 103 mg de **86e** se obtuvieron 46 mg de **85e**. Rendimiento 48%; sólido beige, p.f. 158-160°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 85:15 a 75:25, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9.50 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.0 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 158.3, 155.6, 154.0, 140.7, 138.5, 130.2, 129.0, 118.0, 117.7, 116.3, 113.7, 107.5, 64.5, 38.1, 31.6, 31.4. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3052, 3021, 2961, 2938, 2878, 1612, 1587, 1456, 1264, 1211, 1104, 826. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> + H] 284.1289; encontrado 284.1286.

**2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolano] (85f).**

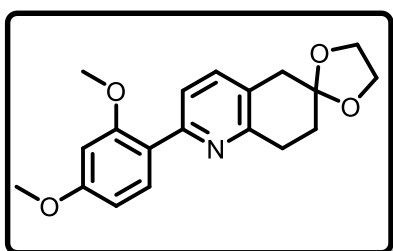
Método A. A partir de 119 mg de **86f** se obtuvieron 57 mg de **85f**. Rendimiento 51%; sólido blanco, p.f. 60-62°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 85:15 v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.54 – 7.31 (m, 5H), 6.93 (ddd, J = 8.2, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 160.1, 155.8, 155.2, 141.3, 137.8, 129.7, 128.1, 119.5, 118.4, 114.5, 112.4, 107.8, 64.7, 55.4, 38.4, 31.8, 31.3. **IR (KBr)**: Vmax (cm<sup>-1</sup>): 3078, 2946, 2884, 2831, 1598, 1567, 1463, 1228, 1104, 1035, 878, 788, 689. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> + H] 298.1452; encontrado 298.1443.

**2-(2-metoxifenil)-7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolano] (85h).**

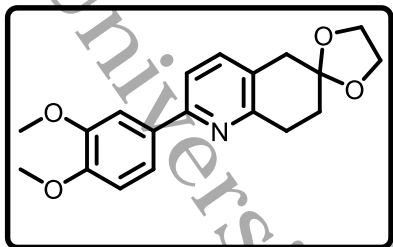
Método A. A partir de 54 mg de **86h** se obtuvieron 30 mg de **85h**. Rendimiento 60%; aceite marrón; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 85:15 a 80:20, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.67 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.05 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.09 (t, J = 6.9 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 157.0, 155.4, 154.0, 136.7, 131.2, 129.7, 129.6, 127.4, 122.6, 121.2, 111.4, 107.8, 64.7, 55.7, 38.4, 31.8, 31.3. **IR (KBr)**: Vmax(cm<sup>-1</sup>): 3081, 2973, 2932, 2907, 2884, 2836, 1600, 1589, 1563, 1461, 1234, 1100, 755. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> + H] 298.1429; encontrado 298.1443.

**4-(7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolan]-2-il)-2-metoxifenol (85i).**

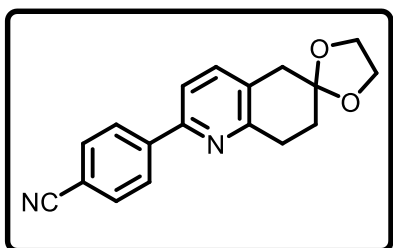
Método A. A partir de 100 mg de **86i** se obtuvieron 45 mg de **85i**. Rendimiento 48%; sólido blanco, p.f. 167-169°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 80:20 a 70:30, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9.22 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 155.3, 154.2, 148.3, 148.1, 138.3, 130.8, 127.8, 119.9, 117.3, 116.1, 110.9, 107.6, 64.5, 56.2, 38.0, 31.7, 31.5. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3386, 3008, 2938, 2903, 1599, 1588, 1461, 1245, 1130, 1051, 823. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub> + H] 314.1389; encontrado 314.1392.

**2-(2,4-dimetoxifenil)-7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolano] (85j).**

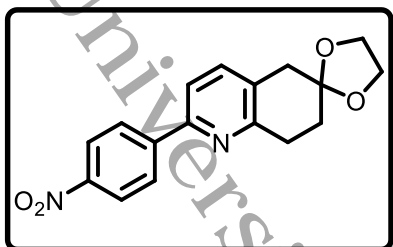
Método A. A partir de 120 mg de **86j** se obtuvieron 54 mg de **85j**. Rendimiento 48%; aceite marrón; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 80:20 a 70:30, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.19 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 161.1, 158.1, 155.2, 153.8, 136.7, 131.9, 126.9, 122.7, 122.4, 107.9, 105.2, 98.9, 64.7, 55.7, 55.5, 38.4, 31.8, 31.3. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2938, 2833, 2835, 1608, 1580, 1456, 1272, 1133, 1058, 829, 699. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub> + H] 328.1539; encontrado 328.1548.

**2-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolano] (85k).**

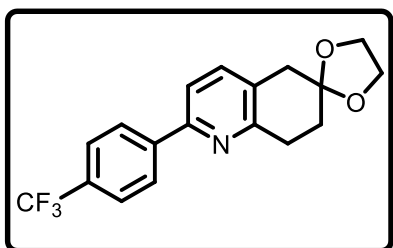
A partir de 42 mg de **86k** se obtuvieron 22 mg de **85k**. Rendimiento 56%; sólido blanco, p.f. 108-110°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 80:20 a 70:30, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48–7.34 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 155.6, 155.1, 149.7, 149.3, 137.7, 132.9, 127.3, 119.4, 117.7, 111.2, 110.1, 107.8, 64.7 (x2), 56.0, 56.0, 38.4, 31.8, 31.3. **IR (KBr)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3084, 2997, 2956, 2934, 2879, 2837, 1586, 1563, 1461, 1223, 1023, 813, 766. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub> + H] 328.1539; encontrado 328.1548.

**4-(7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolan]-2-il)benzocitrilo (85l).**

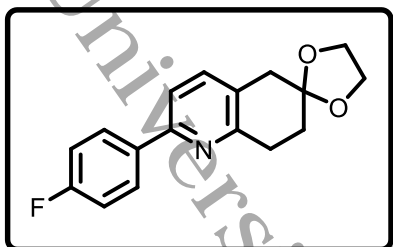
Método A. A partir de 212 mg de **86l** se obtuvieron 114 mg de **85l**. Rendimiento 58%; sólido amarillo, p.f. 194-196°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 75:25, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 156.5, 153.0, 143.8, 138.1, 132.6, 129.7, 127.5, 119.1, 118.5, 112.1, 107.6, 64.8, 38.5, 31.7, 31.3. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2950, 2922, 2877, 2850, 2221, 1606, 1579, 1458, 1260, 1104, 817. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H] 293.1303; encontrado 293.1290.

**2-(4-nitrofenil)-7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolano] (85m).**

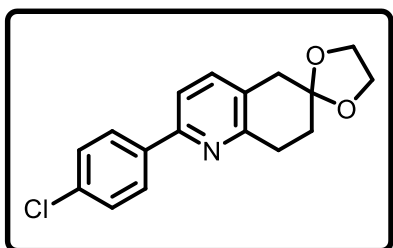
Método A. A partir de 215 mg de **86m** se obtuvieron 110 mg de **85m**. Rendimiento 55%; sólido amarillo, p.f. 184-186°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 85:15 a 75:25, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 4H), 3.23 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 156.7, 152.6, 148.0, 145.6, 138.2, 130.0, 127.7, 124.1, 118.8, 107.5, 64.8, 38.6, 31.7, 31.3. **IR (ATR):** Vmax (cm<sup>-1</sup>): 2950, 2927, 2878, 2854, 1596, 1573, 1512, 1447, 1327, 1256, 1107, 819. **EM (DART):** Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H] 313.1177; encontrado 313.1188.

**2-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolano] (85n).**

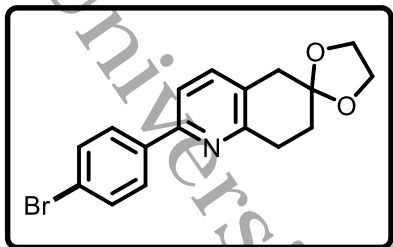
Método B. **26** (150 mg, 0,96 mmol) y **88n** (135 mg, 0,48 mmol) dieron 53 mg de **85n**. Rendimiento 33% dos pasos; sólido blanco, p.f. 125-127°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 85:15, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 4H), 3.23 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.10 (t, J = 6.8 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.17, 153.56, 142.46, 138.45, 129.42, 127.40, 126.10, 125.69, 122.51, 118.73, 107.51, 64.78, 64.42, 38.45, 32.31, 31.62, 31.02. **IR (ATR):** Vmax(cm<sup>-1</sup>): 2990, 2959, 2923, 2886, 1616, 1567, 1461, 1260, 1126, 817. **EM (DART):** Calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H] 336.1226; encontrado 336.1211.

**2-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolano] (85o).**

Método A. A partir de 187 mg de **86o** se obtuvieron 97 mg de **85o**. Rendimiento 56%; sólido blanco, p.f. 110-112°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 85:15, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.92 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.23 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.09 (t, J = 6.9 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 165.1, 161.8, 155.8, 154.3, 138.1, 135.7, 135.7, 128.9, 128.8, 128.1, 118.1, 115.8, 115.5, 107.7, 64.8, 38.4, 31.7, 31.2. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2943, 2926, 2892, 1599, 1571, 1455, 1222, 1094, 818. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> + H] 286.1232; encontrado 286.1243.

**2-(4-clorofenil)-7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolano] (85p).**

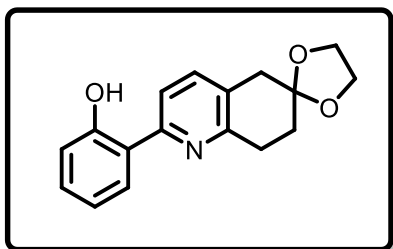
Método B. **26** (150 mg, 0,96 mmol) y **88p** (119 mg, 0,48 mmol) produjeron 61 mg de **85p**. Rendimiento 42% dos pasos; sólido amarillo, p.f. 118-120°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 85:15, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 156.0, 154.1, 138.2, 137.9, 134.7, 128.9, 128.4, 128.3, 118.0, 107.7, 64.8, 38.5, 31.8, 31.3. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2978, 2945, 2888, 1579, 1559, 1456, 1256, 1131, 814. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> + H] 302.0942; encontrado 302.0947.

**2-(4-bromofenil)-7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolano] (85q).**

Método B. **26** (200 mg, 1,28 mmol) y **88q** (187 mg, 0,64 mmol) produjeron 98 mg de **85q**. Rendimiento 44% dos pasos; sólido blanco, p.f. 148-150°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 85:15, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 156.0, 154.2, 138.7, 137.9, 131.9, 128.5, 128.4, 123.0, 117.9, 107.7, 64.8, 38.4, 31.7, 31.3. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2976, 2944, 2886, 1577, 1557, 1456, 1256, 1106, 813. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>1</sub>O<sub>2</sub> + H] 346.0442; encontrado 346.0442.

**Caso especial para formación de 85g**

En un matraz de globo con 260 mg de **86g**, 132 mg de NH<sub>4</sub>OAc en etanol (0,2 M) se sometieron a reflujo durante cuatro horas, la reacción se siguió por TLC y resonancia magnética nuclear para obtener una mezcla inseparable de **85g** y **97**. La mezcla se puso en un baño de hielo y se trató con NaNO<sub>2</sub> (146 mg, 2,11 mmol) en ácido acético (4 ml) durante 1 hora. Se eliminó el solvente y se trató el crudo con una solución saturada de carbonato de sodio hasta pH 8, se extrajo la capa acuosa con 10 mL de acetato de etilo (tres veces) y se separó la capa orgánica, se eliminó el solvente y se el crudo se purificó por cromatografía en columna.

**2-(7,8-dihidro-5H-espiro[quinolina-6,2'-[1,3]dioxolan]-2-il) fenol (85g).**

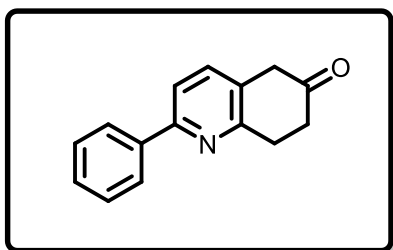
Rendimiento 30%; sólido blanco, p.f. 95°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 80:20 a 70:30, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 14.62 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.94 – 6.82 (m, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ: 160.0, 155.6, 152.5, 138.9, 131.1, 127.8, 126.1, 119.0, 118.7, 118.5, 116.6, 107.4, 64.8, 38.2, 31.3,

30.4. **IR (KBr):**  $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 3050, 2946, 2904, 1589, 1472, 1245, 1102, 755. **EM (DART):** Calc. para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_3 + \text{H}]$  284.1277; encontrado 284.1286.

### PROCEDIMIENTO GENERAL PARA HIDRÓLISIS DE CETAL.

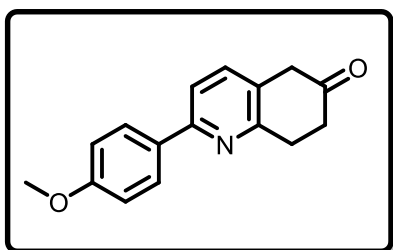
En un matraz globo se añadieron 0.5 mmol del cetal correspondiente, 500 mg de ácido fosfórico y 0.25 mL de agua destilada. La mezcla se calentó a 80 °C durante 10 horas, después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se trató con una solución de NaOH 1 M hasta pH 8, la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. El solvente se evaporó y el producto se purificó en una columna de cromatografía.

#### 2-fenil-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74a).



A partir de 134 mg de **85a** se obtuvo 80 mg de **74a** con 71% de rendimiento; sólido blanco, p.f. 60-62°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 80:20, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.02 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.43 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.72 (t, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  209.1, 156.6, 155.8, 139.2, 136.8, 129.0, 128.9, 126.9, 126.6, 118.9, 43.6, 38.1, 31.5. **IR (ATR):**  $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 3057, 3036, 2957, 2919, 2897, 2872, 2849, 1710, 1636, 1586, 1570, 1450, 1252, 750, 687. **EM (DART):** Calc. para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_1 + \text{H}]$  224.1078; encontrado 224.1075.

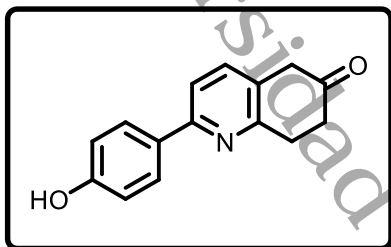
#### 2-(4-metoxifenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74b).



A partir de 149 mg de **85b** se obtuvo 95 mg de **74b** con 75% de rendimiento; sólido amarillo, p.f. 114-116°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 80:20, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H),

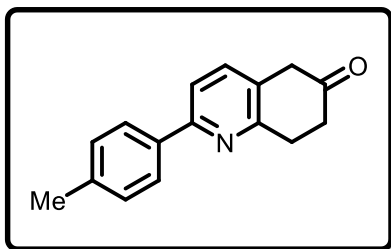
3.86 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 209.3, 160.5, 156.4, 155.5, 136.8, 131.9, 128.2, 125.8, 118.2, 114.3, 55.5, 43.6, 38.1, 31.5. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2953, 2919, 2850, 1704, 1605, 1587, 1455, 1243, 1029, 818. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> + H] 254.1183; encontrado 254.1181.

#### 2-(4-hidroxifenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74c).

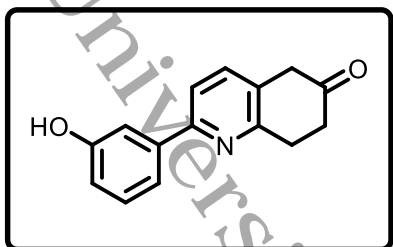


A partir de 142 mg de **85c** se obtuvo 87 mg de **74c** con 73% de rendimiento; beige sólido, desc. 208-210°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 75:25, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-D<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9.69 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 209.6, 158.9, 156.7, 154.4, 137.3, 130.1, 128.3, 126.7, 117.6, 116.0, 43.5, 38.0, 31.3. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3227, 2958, 1696, 1608, 1588, 1570, 1442, 1231, 817. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> + H] 240.1021; encontrado 240.1024.

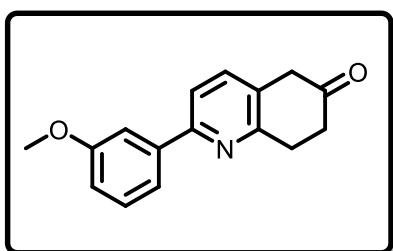
#### 2-(p-tolil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74d).



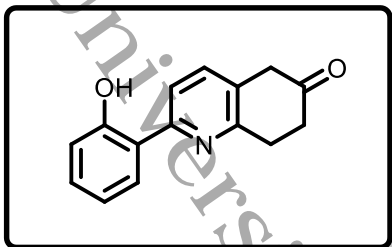
A partir de 141 mg de **85d** se obtuvo 88 mg de **74d** con 74% de rendimiento; sólido beige, p.f. 116-118°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 85:15, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.40 (s, 3H). (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 209.2, 156.5, 155.8, 139.0, 136.7, 136.4, 129.6, 126.8, 126.3, 118.7, 43.6, 38.1, 31.5, 21.4. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2960, 2916, 2898, 2845, 1713, 1584, 1567, 1452, 1252, 800. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> + H] 238.1217; encontrado 238.1231.

**2-(3-hidroxifenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74e).**

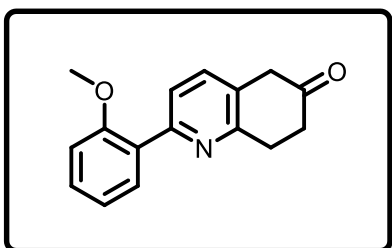
A partir de 142 mg de **85e** se obtuvo 66 mg de **74e** con 55% de rendimiento; sólido amarillo, p.f. 172-174°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 85:15 a 70:30, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9.52 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.0, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 209.4, 158.3, 157.0, 154.2, 140.5, 137.4, 130.3, 128.1, 118.8, 117.7, 116.4, 113.8, 43.6, 37.9, 31.3. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3323, 3053, 2964, 2927, 2900, 2847, 1710, 1613, 1587, 1454, 1224, 865, 770, 689. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> + H] 240.1018; encontrado 240.1024.

**2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74f).**

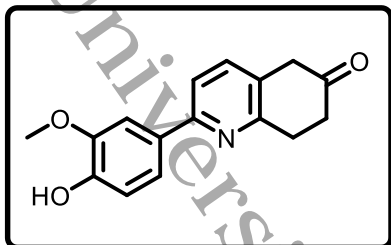
A partir de 149 mg de **85f** se obtuvo 101 mg de **74f** con 80% de rendimiento; sólido beige, p.f. 82-84°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 90:10 a 80:20, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.61 – 7.52 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 1H), 6.96 (ddd, J = 8.2, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 209.1, 160.2, 156.6, 155.6, 140.7, 136.8, 129.9, 126.8, 119.4, 119.1, 114.9, 112.3, 55.5, 43.6, 38.0, 31.4. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3090, 3010, 2963, 2940, 2913, 2839, 1715, 1605, 1584, 1568, 1466, 1222, 1043, 876, 798, 692. **EM (DART)**: Calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> + H] 254.1172; encontrado 254.1181.

**2-(2-hidroxifenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74g).**

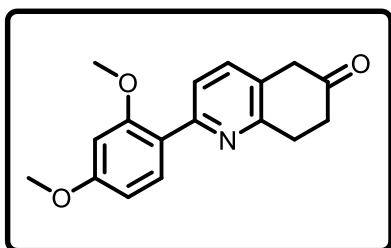
A partir de 142 mg de **85g** se obtuvo 92 mg de **74g** con 77% de rendimiento; sólido amarillo, p.f. 142-144°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 90:10 a 80:20, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 14.16 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 7.7, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.72 (t, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 207.8, 159.8, 156.1, 153.3, 137.9, 131.5, 126.4, 126.3, 119.0, 118.7, 118.6, 117.6, 43.1, 37.7, 30.8. **IR (KBr)** V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3420, 3062, 2955, 2864, 1723, 1590, 1437, 1247, 752. **EM (IE+)**: Calc. para [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> + H] 239.0938; encontrado 239.0946.

**2-(2-metoxifenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74h).**

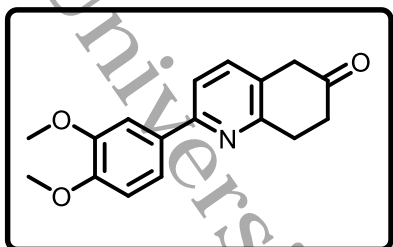
A partir de 149 mg de **85h** se obtuvo 94 mg de **74h** con 74% de rendimiento; Aceite café, cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 90:10 a 80:20, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.75 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 1H), 7.08 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.34 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 209.3, 157.0, 156.2, 154.4, 135.8, 131.1, 130.0, 128.9, 126.2, 123.6, 121.2, 111.5, 55.7, 43.6, 38.1, 31.4. **IR (KBr)** V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3064, 2954, 2922, 2892, 2842, 1716, 1598, 1581, 1442, 1255, 1020, 751. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> + H] 254.1172; encontrado 254.1181.

**2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74i).**

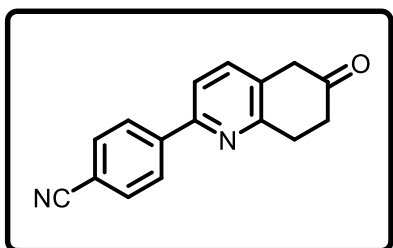
A partir de 157 mg de **85i** se obtuvo 101 mg de **74i** con 75% de rendimiento; sólido amarillo, p.f. 140-142°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 75:25, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9.26 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (t, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 209.6, 156.7, 154.3, 148.4, 148.2, 137.2, 130.6, 126.8, 120.0, 117.9, 116.2, 110.9, 56.2, 43.6, 38.0, 31.4. **IR (ATR)**: Vmax (cm<sup>-1</sup>): 3264, 2956, 2839, 1700, 1588, 1573, 1459, 1254, 1212, 1030, 813, 661. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> + H] 270.1117; encontrado 270.1130.

**2-(2,4-dimetoxifenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74j).**

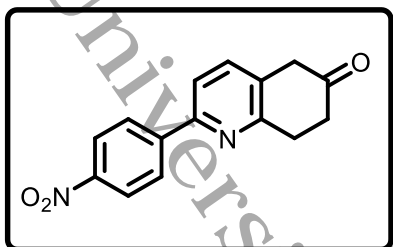
A partir de 164 mg de **85j** se obtuvo 75 mg de **74j** con 53% de rendimiento; sólido amarillo, p.f. 146-148°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 70:30, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.32 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6,9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 209.4, 161.4, 158.2, 156.0, 154.2, 135.7, 131.9, 125.5, 123.2, 121.9, 105.3, 99.0, 55.7, 55.6, 43.6, 38.2, 31.5. **IR (ATR)** Vmax (cm<sup>-1</sup>): 2953, 2892, 2841, 1711, 1608, 1578, 1455, 1212, 1023, 868, 771. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> + H] 284.1275; encontrado 284.1286.

**2-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74k).**

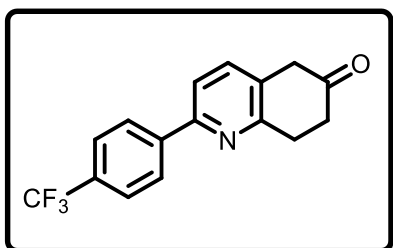
A partir de 164 mg de **85k** se obtuvo 104 mg de **74k** con 73% de rendimiento; sólido amarillo, p.f. 128-130°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 75:25 a 70:30, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 209.2, 156.4, 155.4, 150.0, 149.4, 136.7, 132.1, 126.0, 119.5, 118.4, 111.2, 109.9, 56.1, 56.0, 43.6, 38.1, 31.5. **IR (KBr):** ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3082, 3015, 2963, 2912, 2838, 1720, 1586, 1441, 1247, 1017, 808, 764. **EM (DART):** Calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> + H] 284.1274; encontrado 284.1286.

**4-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il)benzonitrilo (74l).**

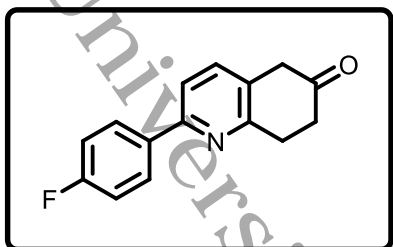
A partir de 146 mg de **85l** se obtuvo 93 mg de **74l** con 75% de rendimiento; sólido amarillo, p.f. 164-166°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:15 a 75:25, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 208.4, 157.3, 153.4, 143.3, 137.1, 132.7, 128.3, 127.5, 119.4, 118.9, 112.5, 43.7, 37.9, 31.4. **IR (ATR):** ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2961, 2917, 2852, 2217, 1709, 1605, 1580, 1457, 1236, 847. **HRMS (DART):** Calc. para [C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub> + H] 249.1019; encontrado 249.1027.

**2-(4-nitrofenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74m).**

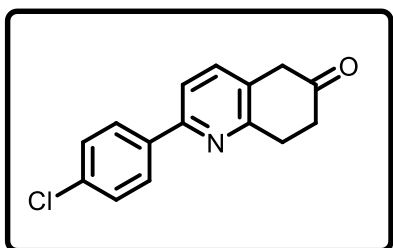
A partir de 156 mg de **85m** se obtuvo 99 mg de **74m** con 74% de rendimiento; sólido amarillo, p.f. 150-152°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 90:10 a 75:25, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.31 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 208.3, 157.4, 153.1, 148.2, 145.1, 137.1, 128.5, 127.7, 124.1, 119.6, 43.7, 37.9, 31.5. **IR (ATR)**: Vmax (cm<sup>-1</sup>): 2917, 2850, 1717, 1598, 1573, 1503, 1443, 1331, 1256, 849. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H] 269.0923; encontrado 269.0926.

**2-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74n).**

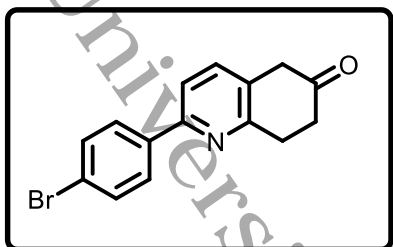
A partir de 168 mg de **85n** se obtuvo 102 mg de **74n** con 70% de rendimiento; sólido blanco, p.f. 90-92°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 85:15, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 208.62, 157.05, 154.17, 136.98, 127.72, 127.21, 125.82, 125.77, 119.25, 43.64, 37.92, 31.42. **IR (ATR)**: Vmax (cm<sup>-1</sup>): 2960, 1712, 1617, 1585, 1569, 820. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> + H] 292.0945; encontrado 292.0949.

**2-(4-fluorofenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74o).**

A partir de 143 mg de **85o** se obtuvo 88 mg de **74n** con 73% de rendimiento; sólido amarillo, p.f. 96-98°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 85:15, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7,98 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.34 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.76 – 2.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 208.91, 156.67, 154.76, 136.86, 135.34, 128.79, 128.68, 126.60, 118.60, 115.91, 115.63, 43.57, 38.01, 31.46. **IR (ATR)**: Vmax (cm<sup>-1</sup>): 3054, 2955, 2917, 2852, 1719, 1600, 1574, 1459, 808. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> + H] 242.0973; encontrado 242.0981.

**2-(4-clorofenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74p).**

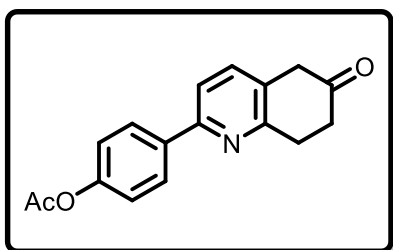
A partir de 151 mg de **85p** se obtuvo 90 mg de **74p** con 70% de rendimiento; sólido amarillo, p.f. 140-142°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:15 a 85:15, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz): δ 208.8, 156.8, 154.5, 137.6, 136.9, 135.2, 129.1, 128.2, 127.0, 118.7, 43.6, 38.0, 31.5. **IR (ATR)**: Vmax(cm<sup>-1</sup>): 2962, 2912, 2849, 1715, 1582, 1564, 1455, 1238, 815. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> + H] 258.0685; encontrado 258.0685.

**2-(4-bromofenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona (74q).**

A partir de 173 mg de **85q** se obtuvo 107 mg de **74q** con Rendimiento 71%; sólido blanco, p.f. 178-180°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 85:15, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.64 – 7.53 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.34 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.71 (t, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 208.8, 156.8, 154.5, 138.1, 136.9, 132.0, 128.5, 127.1, 123.5, 118.7, 43.6, 38.0, 31.4. **IR (ATR)**: Vmax (cm<sup>-1</sup>): 2962, 2907, 2895, 2856, 1710, 1580, 1561, 1452, 1252, 1236, 814. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>1</sub>O<sub>2</sub> + H] 302.0189; encontrado 302.0180.

**PROCEDIMIENTO GENERAL PARA ACETILACIONES DE FENOLES.**

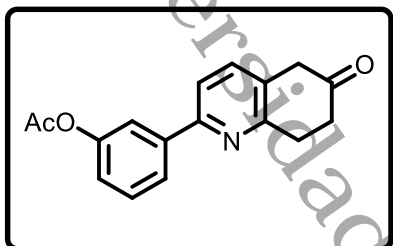
50 mg de 2-(4-hidroxifenil)-7,8-dihidroquinolin-6(5H)-ona **74c** (0,208 mmol, 1 equiv) en 1 mL de diclorometano seco en atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0°C, luego 43,4 µL de Se añadió trietilamina (1,5 equiv) y se agitó durante 10 minutos, finalmente se añadieron 20,6 µL de cloruro de acetilo (1,4 equiv) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. (Hexano-AcOEt, 95:5 a 75:25, v/v) para conseguir el producto deseado.

**Acetato de 4-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) fenilo (74c').**

Rendimiento 54%; sólido amarillo, p.f. 140-142°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:15 a 75:25, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.9 Hz,

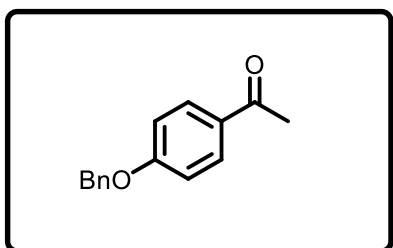
2H), 2.32 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  209.0, 169.4, 156.7, 154.9, 151.4, 136.8, 128.1, 126.7, 122.0, 118.8, 43.6, 38.0, 31.4, 21.3. **IR (ATR)**:  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2919, 2850, 1747, 1715, 1590, 1572, 1451, 824. **EM (DART)**: Calc. para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_3 + \text{H}]$  282.1143; encontrado 282.1130.

#### Acetato de 3-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) fenilo (**74e'**).

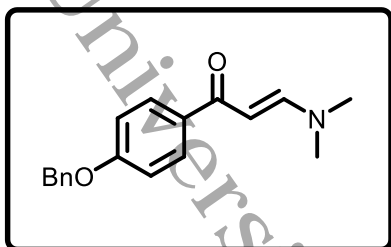


A partir de 40 mg de **74e** se obtuvieron 27 mg de **74e'**. Rendimiento 57%; sólido amarillo, p.f. 80-82°C; cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 75:25, v/v). **RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.90 – 7.79 (m, 1H), 7.78 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.33 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.70 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.33 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  208.9, 169.5, 156.7, 154.5, 151.3, 140.8, 136.8, 129.8, 127.1, 124.2, 122.1, 120.2, 118.6, 43.6, 38.0, 31.4, 21.2. **IR (ATR)**:  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3064, 2964, 2906, 2850, 1765, 1712, 1608, 1575, 1453, 859, 824, 689. **EM (DART)**: Calc. para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_3 + \text{H}]$  282.1133; encontrado 282.1130.

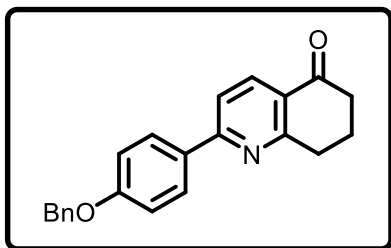
#### 1-(4-(benciloxi)fenil)etano-1-ona (**40**).



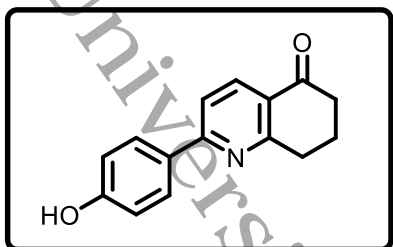
Se calentó a reflujo una mezcla de 4-hidroxiacetofenona **80** (1 equivalente, 500 mg, 3,67 mmol), bromuro de bencilo (1,5 equivalentes, 942 mg, 5,51 mmol), carbonato de potasio (2 equivalentes, 7,34 mmol, 1014 mg) y 18 ml de acetona. 5 horas. Luego se evaporó el solvente, se obtuvo el producto con rendimiento cuantitativo y se usó sin purificación previa.

**(E)-1-(4-(benciloxi)fenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (38).**

Una mezcla de **40** (1 equivalente, 500 mg, 2,20 mmol), DMF-DMA **39** (1,5 equivalentes, 393 mg, 3,3 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas, luego se evaporó el solvente y se purificó el producto por cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 70:30, v/v). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.70 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.01 (s, 6H).<sup>59</sup>

**2-(4-(benciloxi)fenil)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona (107).**

Una mezcla de **38** (1 equivalente, 200 mg, 0,71 mmol), dimedona **106** (1.2 equivalentes, 96 mg, 0,853 mmol), NH<sub>4</sub>OAc (2 equivalentes, 109 mg, 1,42 mmol), NaI (0,2 equivalentes, 21,3 mg, 0,14 mmol) y CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (0,2 equivalentes, 52,90 mg, 0,14 mmol) en isopropanol (3,55 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El crudo se lavó con agua destilada y se extrajo con acetato de etilo (tres veces), la fase orgánica se evaporó y finalmente el producto se purificó por cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 85:15, v/v). Rendimiento: 60%; sólido blanco, pf. 140-142°C. **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.29 (m, 5H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.21 (quint, J = 6.4 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 197.9, 163.9, 160.7, 160.3, 136.7, 135.9, 131.2, 129.1, 128.8, 128.2, 127.6, 126.1, 118.2, 115.3, 70.2, 38.7, 33.0, 22.1. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2955, 2916, 2866, 1736, 1667, 1577, 1508, 1454, 1244, 818. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> + H] 330.1482; encontrado 330.1494.

**2-(4-hidroxifenil)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona (105)**

Una mezcla de **107** (100 mg) en 1 mL de diclorometano, 1 mL de metanol, Pd/C (10% p/p) se agitó sobre atmósfera de hidrógeno, la reacción se siguió por TLC y se detuvo hasta que desapareció el material de partida. El crudo se filtró sobre zeolita y se purificó por cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 95:5 a 85:15, v/v). Rendimiento: 70%; sólido amarillo, pf. 208-210°C. **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.07 (quint, J = 6.4 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 198.1, 164.1, 159.9, 159.8, 135.7, 129.4, 129.0, 125.7, 118.0, 116.2, 38.4, 32.6, 21.9. **IR (ATR)**: V<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3263, 2923, 2879, 2850, 1737, 1652, 1607, 1574, 1556, 1452, 859, 816. **EM (DART)**: Calc. para [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> + H] 240.1023; encontrado 240.1024.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; Parkin, D. M.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Bray, F., Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer* **2021**, *149* (4), 778-789.
2. Chhikara, B. S.; Parang, K., Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters* **2022**, *10* (1), 451.
3. Chávez-Santos, R. M.; Reyes-Gutiérrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Ramírez-Apan, M. T.; Martínez, R., 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines as Alternative of New Drugs with Cytotoxic Activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2017**, *65* (10), 973-981.
4. Ramos-Orea, A.; Ramírez-Apan, T.; Chávez-Santos, R. M.; Aguayo-Ortiz, R.; Espitia, C.; Silva Miranda, M.; Torres-Ochoa, R. O.; Martínez, R., Total syntheses and antiproliferative activities of prenostodione and its analogues. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2021**, *19* (38), 8272-8280.
5. Kantevari, S.; Patpi, S. R.; Addla, D.; Putapatri, S. R.; Sridhar, B.; Yogeewari, P.; Sriram, D., Facile diversity-oriented synthesis and antitubercular evaluation of novel aryl and heteroaryl tethered pyridines and dihydro-6H-quinolin-5-ones derived via variants of the Bohlmann-Rahtz Reaction. *ACS Comb Sci* **2011**, *13* (4), 427-35.
6. Kantevari, S.; Patpi, S. R.; Sridhar, B.; Yogeewari, P.; Sriram, D., Synthesis and antitubercular evaluation of novel substituted aryl and thiophenyl tethered dihydro-6H-quinolin-5-ones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21* (4), 1214-1217.
7. Iribarra, J.; Vásquez, D.; Theoduloz, C.; Benites, J.; Ríos, D.; Valderrama, J. A., Synthesis and Antitumor Evaluation of 6-Aryl-substituted benzo[*j*]phenanthridine- and Benzo[*g*]pyrimido[4,5-*c*]isoquinolinequinones. *Molecules* **2012**, *17* (10), 11616-11629.
8. Valderrama, J. A.; Ibacache, A.; Rodríguez, J. A.; Theoduloz, C.; Benites, J., Studies on quinones. Part 47. Synthesis of novel phenylaminophenanthridinequinones as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46* (8), 3398-3409.
9. Kundu, A.; Bhattacharyya, B.; Dhara, K.; Paul, S.; Majumder, I.; Kundu, R., An unorthodox metal-free synthesis of dihydro-6H-quinoline-5-ones in ethanol/water using a non-nucleophilic base and their cytotoxic studies on human cancer cell line. *New Journal of Chemistry* **2020**, *44* (12), 4898-4906.
10. Goswami, L.; Gogoi, S.; Gogoi, J.; Boruah, R. K.; Boruah, R. C.; Gogoi, P., Facile Diversity-Oriented Synthesis of Polycyclic Pyridines and Their Cytotoxicity Effects in Human Cancer Cell Lines. *ACS Combinatorial Science* **2016**, *18* (5), 253-261.
11. Marvadi, S. k.; Krishna, V. S.; Surineni, G.; Srilakshmi Reshma, R.; Sridhar, B.; Sriram, D.; Kantevari, S., Synthesis, in vitro, and in vivo (Zebra fish) antitubercular activity of 7,8-dihydroquinolin-5(6H)-ylidenehydrazinecarbothioamides. *Bioorganic Chemistry* **2020**, *96*, 103626.
12. Kantevari, S.; Chary, M. V.; Vuppalapati, S. V. N., A highly efficient regioselective one-pot synthesis of 2,3,6-trisubstituted pyridines and 2,7,7-trisubstituted tetrahydroquinolin-5-ones using K<sub>5</sub>CoW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>·3H<sub>2</sub>O as a heterogeneous recyclable catalyst. *Tetrahedron* **2007**, *63* (52), 13024-13031.
13. Kumar, A.; Sharma, S.; Tripathi, V. D.; Maurya, R. A.; Srivastava, S. P.; Bhatia, G.; Tamrakar, A. K.; Srivastava, A. K., Design and synthesis of 2,4-disubstituted polyhydroquinolines as prospective antihyperglycemic and lipid modulating agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18* (11), 4138-4148.

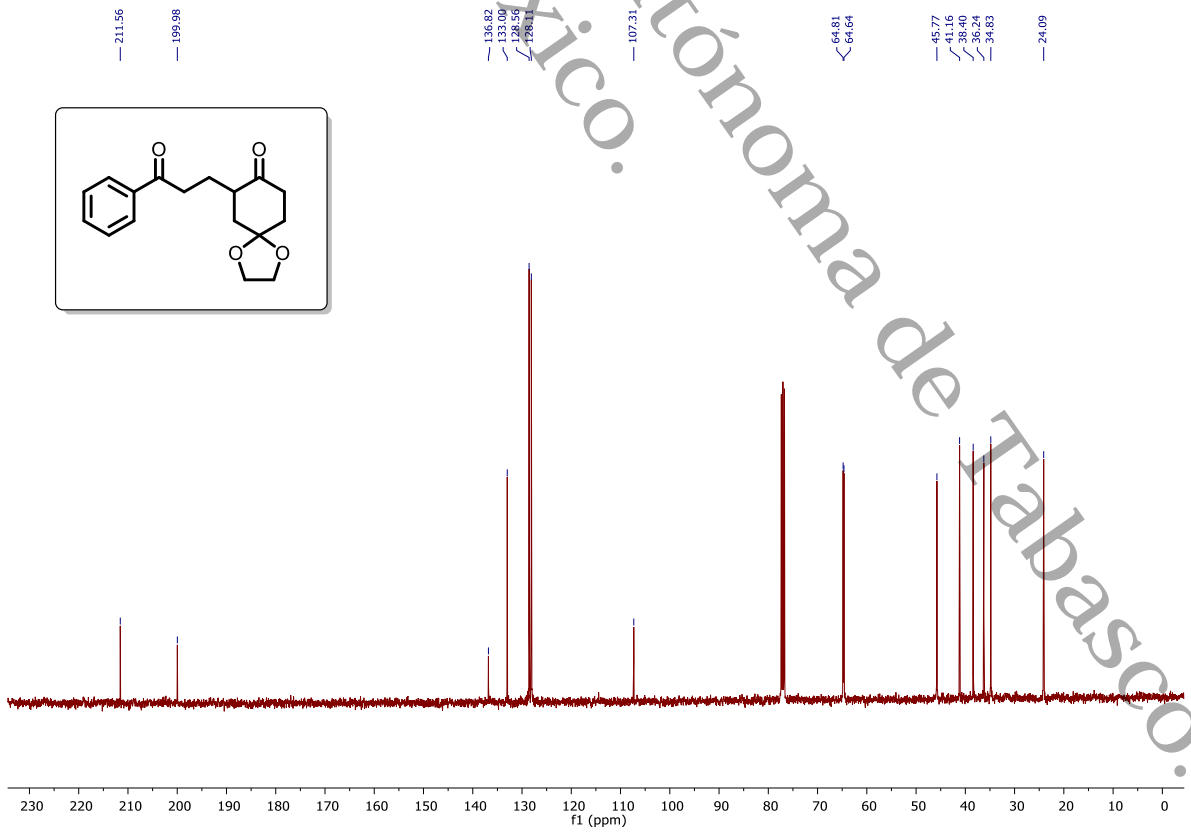
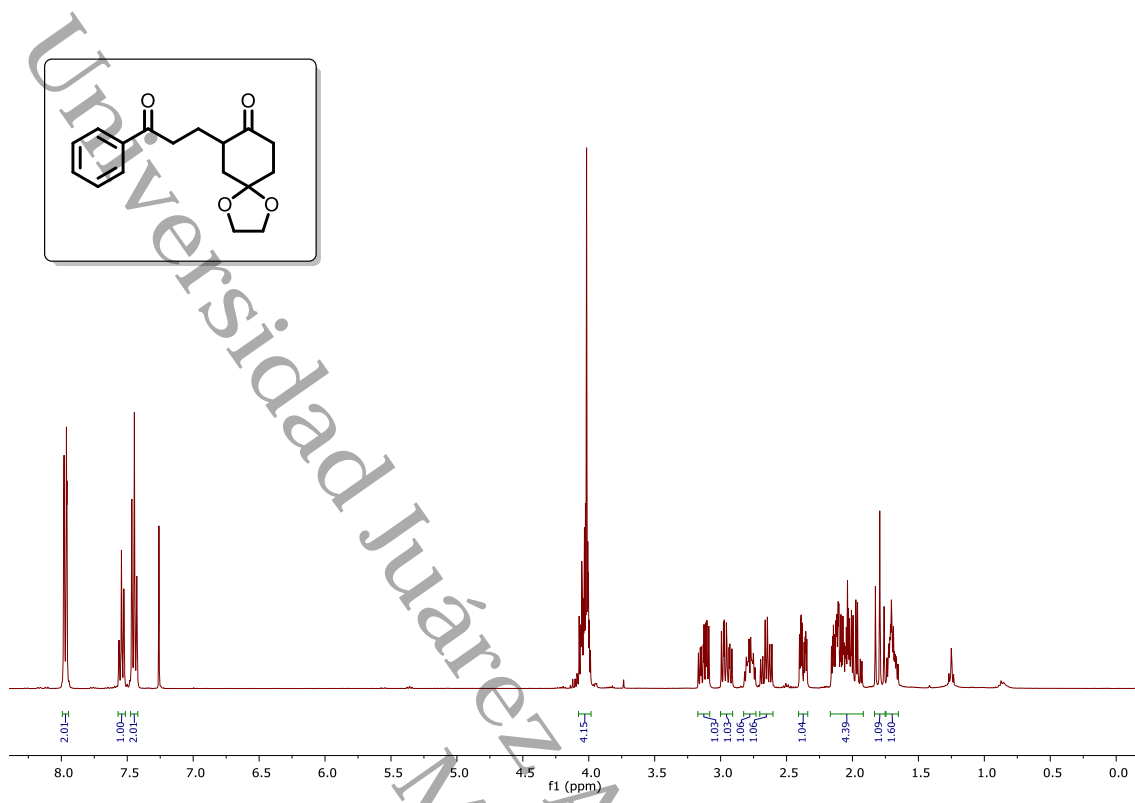
14. Ghera, E.; Ben David, Y.; Rapoport, H., Synthesis of functionalized quinoline derivatives by annulation of pyridines. *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46* (10), 2059-2065.
15. Remers, W. A.; Gibs, G. J.; Pidacks, C.; Weiss, M. J., Reduction of nitrogen heterocycles by lithium in liquid ammonia. III. Indoles and quinolines. *The Journal of Organic Chemistry* **1971**, *36* (2), 279-284.
16. Remers, W. A.; Gibs, G. J.; Weiss, M. J., Preparations and reactions of 6-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline and 5-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindole. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1971**, *8* (6), 1083-1085.
17. Sotnik, S. O.; Subota, A. I.; Kliuchynskiy, A. Y.; Yehorov, D. V.; Lytvynenko, A. S.; Rozhenko, A. B.; Kolotilov, S. V.; Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. M., Cu-Catalyzed Pyridine Synthesis via Oxidative Annulation of Cyclic Ketones with Propargylamine. *The Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86* (11), 7315-7325.
18. Campeau, L.-C.; Schipper, D. J.; Fagnou, K., Site-Selective sp<sup>2</sup> and Benzylic sp<sup>3</sup> Palladium-Catalyzed Direct Arylation. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (11), 3266-3267.
19. Schipper, D. J.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K., Catalyst and base controlled site-selective sp<sup>2</sup> and sp<sup>3</sup> direct arylation of azine N-oxides. *Tetrahedron* **2009**, *65* (16), 3155-3164.
20. Roma, A.; Rota, S. G.; Spagnuolo, P. A., Diosmetin Induces Apoptosis of Acute Myeloid Leukemia Cells. *Molecular Pharmaceutics* **2018**, *15* (3), 1353-1360.
21. Sarachine, M. J.; Janjic, J. M.; Wipf, P.; Day, B. W., Biphenyl C-cyclopropylalkylamides: New scaffolds for targeting estrogen receptor  $\beta$ . *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19* (9), 2404-2408.
22. van Marle, C. M.; Tollens, B., Ueber Formaldehyd-Derivate des Acetophenons. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1903**, *36* (2), 1351-1357.
23. Mannich, C., Eine Synthese von  $\beta$ -Ketonbasen. *Archiv der Pharmazie* **1917**, *255* (2-4), 261-276.
24. Enders, D.; Saint-Dizier, A.; Lannou, M.-I.; Lenzen, A., The Phospha-Michael Addition in Organic Synthesis. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2006* (1), 29-49.
25. Nising, C. F.; Bräse, S., Recent developments in the field of oxa-Michael reactions. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41* (3), 988-999.
26. Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D., Organocatalytic Carbon-Sulfur Bond-Forming Reactions. *Chemical Reviews* **2014**, *114* (18), 8807-8864.
27. Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Simón-Fuentes, A.; del Pozo, C., A general overview of the organocatalytic intramolecular aza-Michael reaction. *Chemical Society Reviews* **2014**, *43* (21), 7430-7453.
28. Komnenos, T., Ueber die Einwirkung von Fettaldehyden auf Malonsäure und Aethylmalonat. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1883**, *218* (2), 145-167.
29. Michael, A., Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren. *Journal für Praktische Chemie* **1887**, *35* (1), 349-356.
30. Kürti, L.; Kurti, L.; Czako, B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Science: 2005.
31. Gujjarappa, R.; Vodnala, N.; Malakar, C. C., Recent Advances in Pyridine-Based Organocatalysis and its Application towards Valuable Chemical Transformations. *ChemistrySelect* **2020**, *5* (28), 8745-8758.
32. Ogawa, T.; Ohhara, H.; Tsunoda, H.; Kuroki, J.; Shoji, T., Cardiovascular effects of the new cardiotonic agent 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-3-pyridine carbonitrile hydrochloride monohydrate. 1st communication: studies on isolated guinea pig cardiac muscles. *Arzneimittelforschung* **1989**, *39* (1), 33-37.

33. Helal, M. H.; El-Awdan, S. A.; Salem, M. A.; Abd-elaziz, T. A.; Moahamed, Y. A.; El-Sherif, A. A.; Mohamed, G. A. M., Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of novel series of pyridine derivatives as anticancer, anti-inflammatory and analgesic agents. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2015**, *135*, 764-773.
34. Spooren, W. P.; Vassout, A.; Neijt, H. C.; Kuhn, R.; Gasparini, F.; Roux, S.; Porsolt, R. D.; Gentsch, C., Anxiolytic-like effects of the prototypical metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)pyridine in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* **2000**, *295* (3), 1267-75.
35. Ling, Y.; Hao, Z. Y.; Liang, D.; Zhang, C. L.; Liu, Y. F.; Wang, Y., The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design. *Drug Des Devel Ther* **2021**, *15*, 4289-4338.
36. Hantzsch, A., Ueber die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1882**, *215* (1), 1-82.
37. Pfister, J. R., Rapid, High-Yield Oxidation of Hantzsch-Type 1,4-Dihydropyridines with Ceric Ammonium Nitrate. *Synthesis* **1990**, *1990* (08), 689-690.
38. Zecher, W.; Kröhnke, F., Eine neue Synthese substituerter Pyridine, I. Grundzüge der Synthese. *Chemische Berichte* **1961**, *94* (3), 690-697.
39. Vasudevan Sumesh, R.; Shylaja, A.; Ranjith Kumar, R.; Almansour, A. I.; Suresh Kumar, R., Synthesis of spiro-linked quinolinone-pyrrolidine/pyrrolo[1,2-c]thiazole-oxindole/acenaphthalene hybrids via multi-component [3 + 2] cycloaddition. *Tetrahedron Letters* **2018**, *59* (46), 4086-4089.
40. Balakrishnan, V.; Ganguly, A.; Rasappan, R., Interception of Nickel Hydride Species and Its Application in Multicomponent Reactions. *Organic Letters* **2022**, *24* (26), 4804-4809.
41. Kaiser, S.; Smidt, S. P.; Pfaltz, A., Iridium Catalysts with Bicyclic Pyridine-Phosphinite Ligands: Asymmetric Hydrogenation of Olefins and Furan Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (31), 5194-5197.
42. Zhuo, J.-C.; Schenk, K., Hydrogen-Bonding in Cyclic 2-(3-Oxo-3-phenylpropyl)-Substituted 1,3-Diketones: 17O-NMR Spectra and X-Ray Structure Determination. *Helvetica Chimica Acta* **2002**, *85* (5), 1276-1283.
43. Tudhope, S. R.; Bellamy, J. A.; Ball, A.; Rajasekar, D.; Azadi-Ardakani, M.; Meera, H. S.; Gnanadeepam, J. M.; Saiganesh, R.; Gibson, F.; He, L.; Behrens, C. H.; Underiner, G.; Marfurt, J.; Favre, N., Development of a Large-Scale Synthetic Route to Manufacture (-)-Huperzine A. *Organic Process Research & Development* **2012**, *16* (4), 635-642.
44. Quiclet-Sire, B.; Tölle, N.; Zafar, S. N.; Zard, S. Z., Oxime Derivatives as  $\alpha$ -Electrophiles. From  $\alpha$ -Tetralone Oximes to Tetracyclic Frameworks. *Organic Letters* **2011**, *13* (12), 3266-3269.
45. Kazarinova, T. D.; Markova, L. I.; Kharchenko, V. G., Reactions of 2(3'-oxoalkyl)-1,3-cyclohexanediones with nitrogenous reagents. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1994**, *30* (5), 567-571.
46. Kwak, S.-H.; Stephenson, T. N.; Lee, H.-E.; Ge, Y.; Lee, H.; Min, S. M.; Kim, J. H.; Kwon, D.-Y.; Lee, Y. M.; Hong, J., Evaluation of Manassantin A Tetrahydrofuran Core Region Analogues and Cooperative Therapeutic Effects with EGFR Inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *63* (13), 6821-6833.
47. Rashidi, M.; Seghatoleslam, A.; Namavari, M.; Amiri, A.; Fahmidehkar, M. A.; Ramezani, A.; Eftekhari, E.; Hosseini, A.; Erfani, N.; Fakher, S., Selective Cytotoxicity and Apoptosis-Induction of *Cyrtopodium scabrum* Extract Against Digestive Cancer Cell Lines. **2017**, *10* (5), e8633.
48. Dimmock, J. R.; Patil, S. A.; Leek, D. M.; Warrington, R. C.; Fang, W. D., Evaluation of acrylophenones and related bis-Mannich bases against murine P388 leukemia. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1987**, *22* (6), 545-551.
49. Knott, E. B., 224.  $\beta$ -Cycloylpropionitriles. Part I. A general synthesis and conversion into pyrrole dyes. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1947**, (0), 1190-1195.

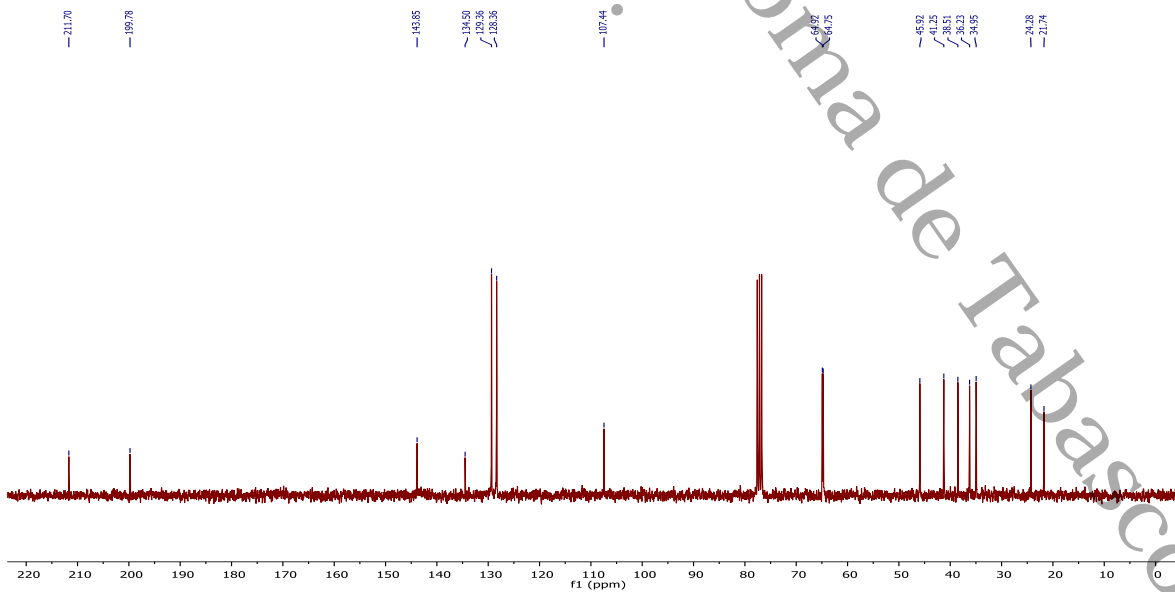
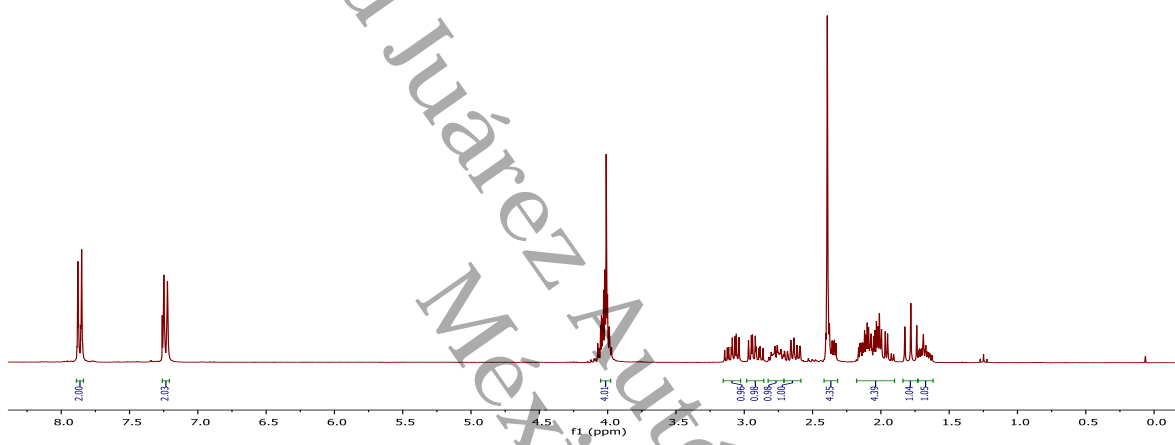
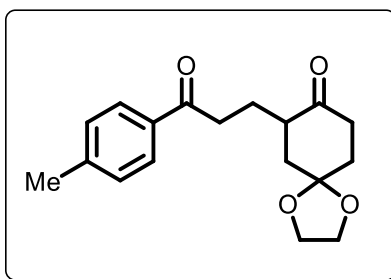
50. Lam, H. W.; Murray, G. J.; Firth, J. D., Diastereoselective Synthesis of 4-Hydroxypiperidin-2-ones via Cu(I)-Catalyzed Reductive Aldol Cyclization. *Organic Letters* **2005**, 7 (25), 5743-5746.
51. Padfield, E. M.; Tomlinson, M. L., 465. The action of sodium ethoxide on chroman-4-ones. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1950**, (0), 2272-2277.
52. Buchanan, G. L.; Curran, A. C. W.; McCrae, J. M.; McLay, G. W., Bridged ring systems—XIII: The synthesis of cycloheptene carboxylic acids. *Tetrahedron* **1967**, 23 (12), 4729-4740.
53. Blicke, F. F.; Johnson, W. K.,  $\alpha$ - and  $\beta$ -Amino Ketones and Corresponding Secondary Alcohols. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)* **1956**, 45 (7), 440-442.
54. Constable, E. C.; Eich, O.; Housecroft, C. E.; Rees, D. C., Metallostars containing {Ru(bpy)<sub>3</sub>} motifs. *Inorganica Chimica Acta* **2000**, 300-302, 158-168.
55. Ginsberg, H. F.; Lederman, I.; Papa, D.,  $\beta$ -(p-Nitrobenzoyl)-acrylic Acid and p-Nitroacrylophenone. *Journal of the American Chemical Society* **1953**, 75 (18), 4587-4589.
56. Lehmann, F.; Pilotti, Å.; Luthman, K., Efficient large scale microwave assisted Mannich reactions using substituted acetophenones. *Molecular Diversity* **2003**, 7 (2), 145-152.
57. Taylor, E. D.; Lewis Nobles, W., Some Ketonic Mannich Bases\*\*Received August 21, 1959, from the University of Mississippi, School of Pharmacy, University. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)* **1960**, 49 (5), 317-319.
58. Kourkoulos, D.; Karakus, C.; Hertel, D.; Alle, R.; Schmeding, S.; Hummel, J.; Risch, N.; Holder, E.; Meerholz, K., Photophysical properties and OLED performance of light-emitting platinum(ii) complexes. *Dalton Transactions* **2013**, 42 (37), 13612-13621.
59. Kumar, D.; Kommi, D. N.; Chopra, P.; Ansari, M. I.; Chakraborti, A. K., L-Proline-Catalyzed Activation of Methyl Ketones or Active Methylene Compounds and DMF-DMA for Syntheses of (2E)-3-Dimethylamino-2-propen-1-ones. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 2012 (32), 6407-6413.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

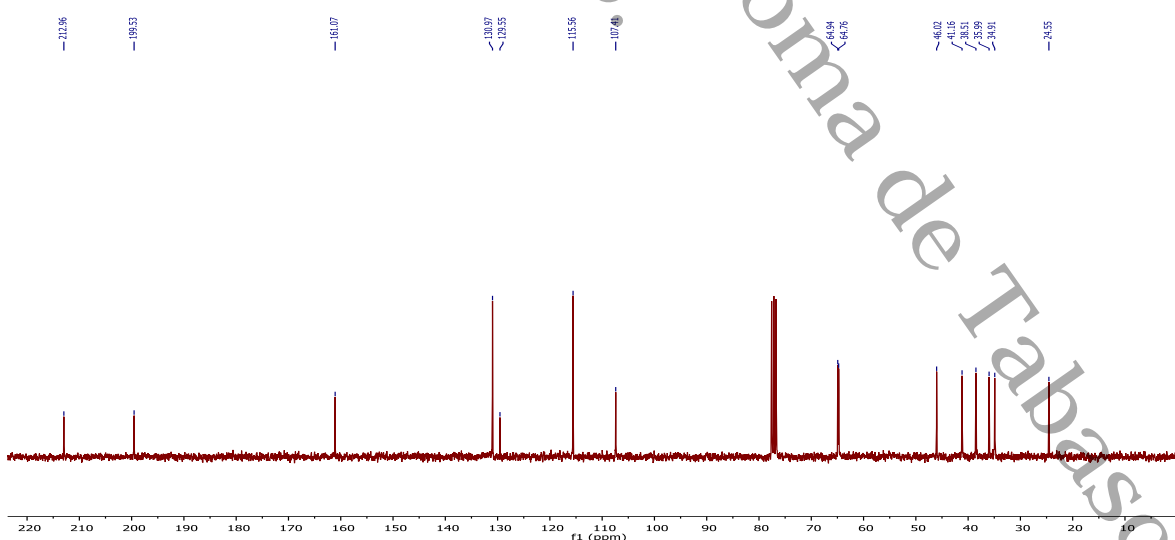
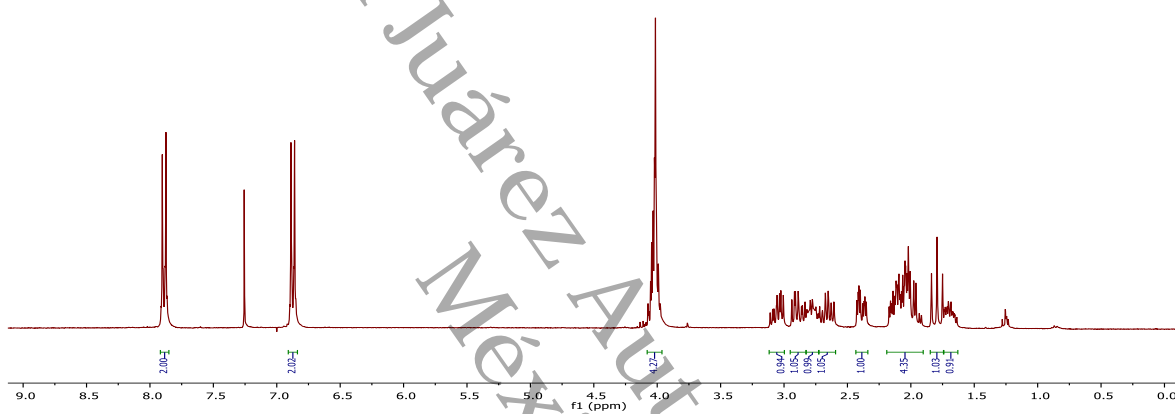
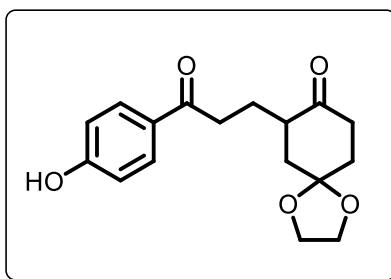
# ANEXOS

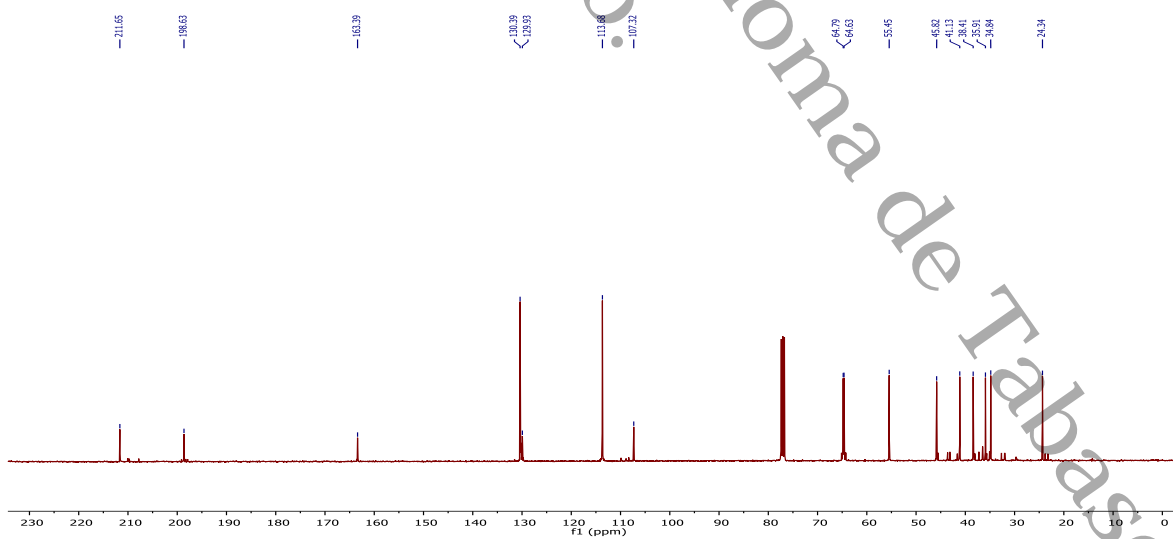
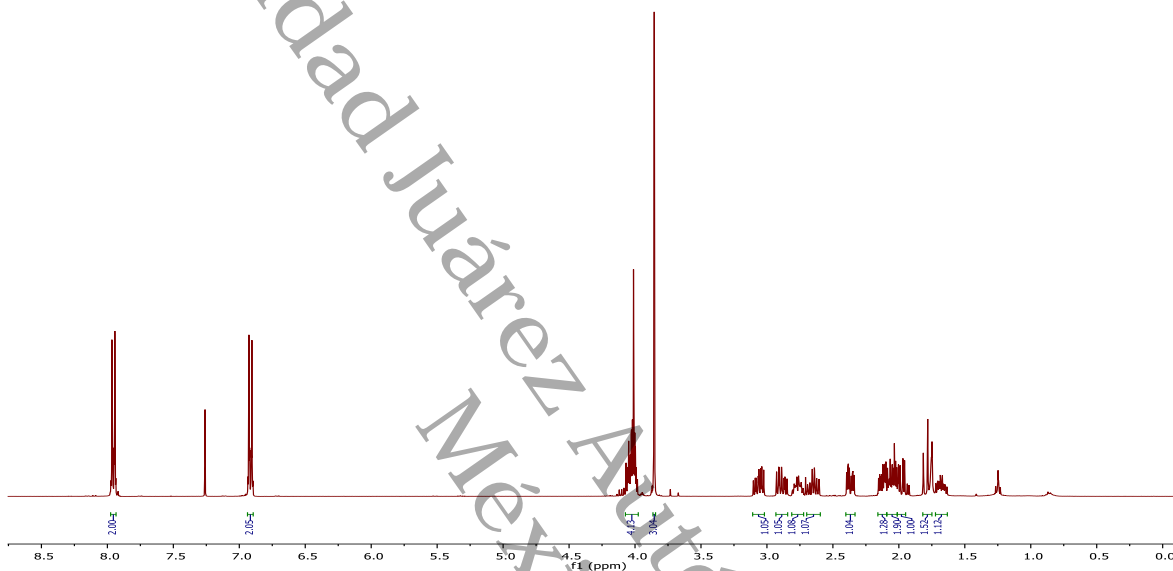
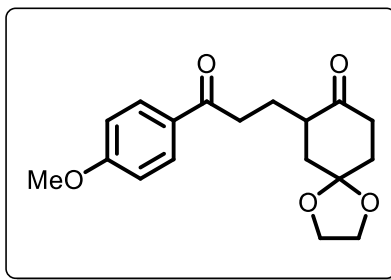


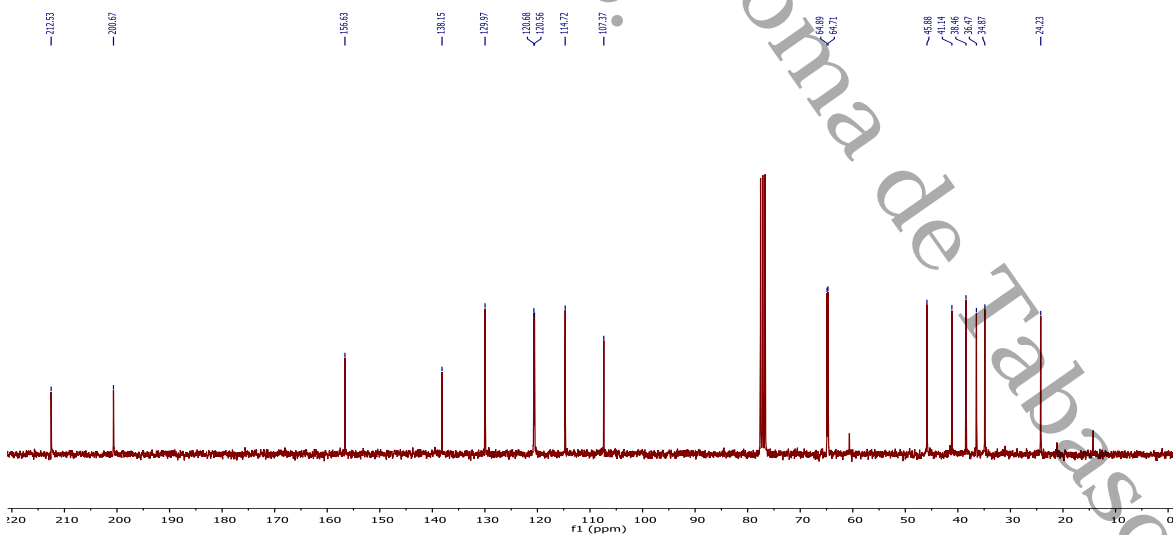
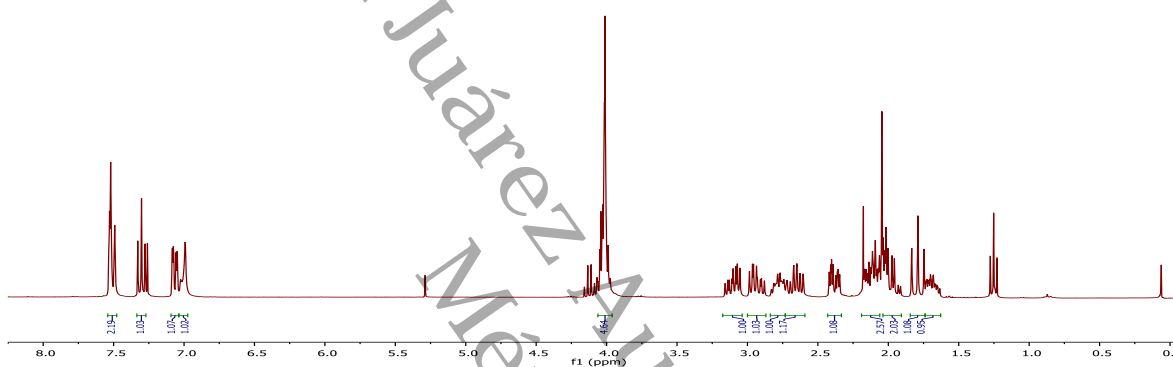
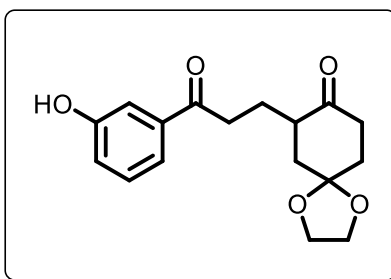
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

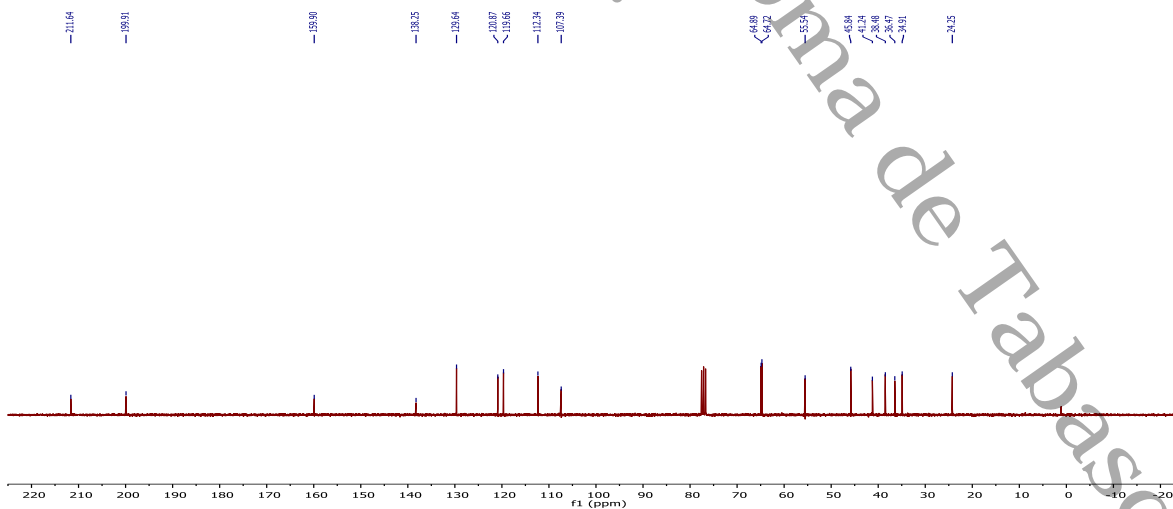
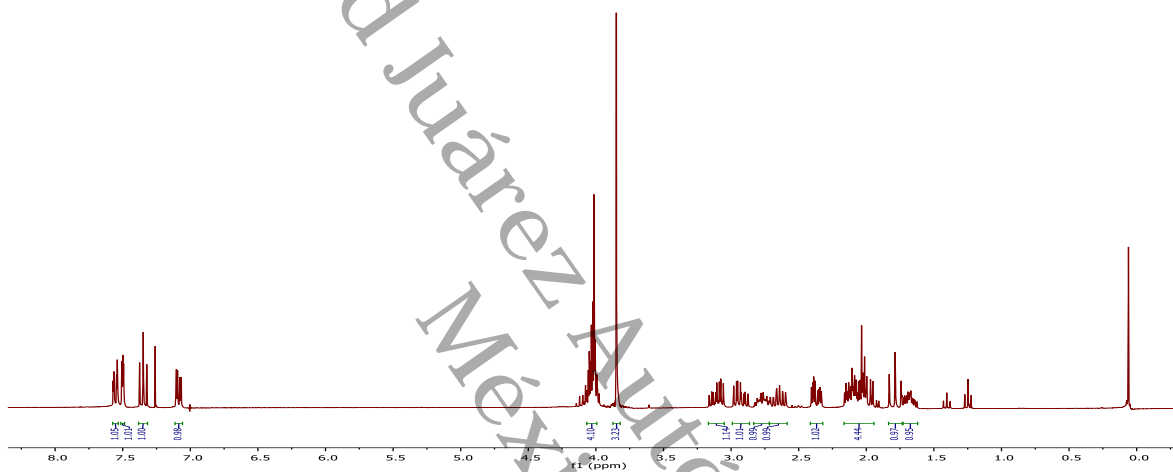
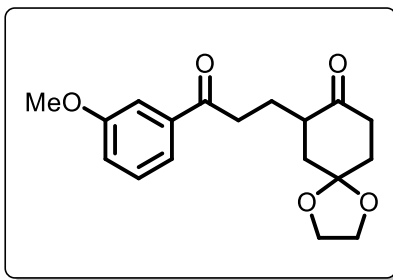


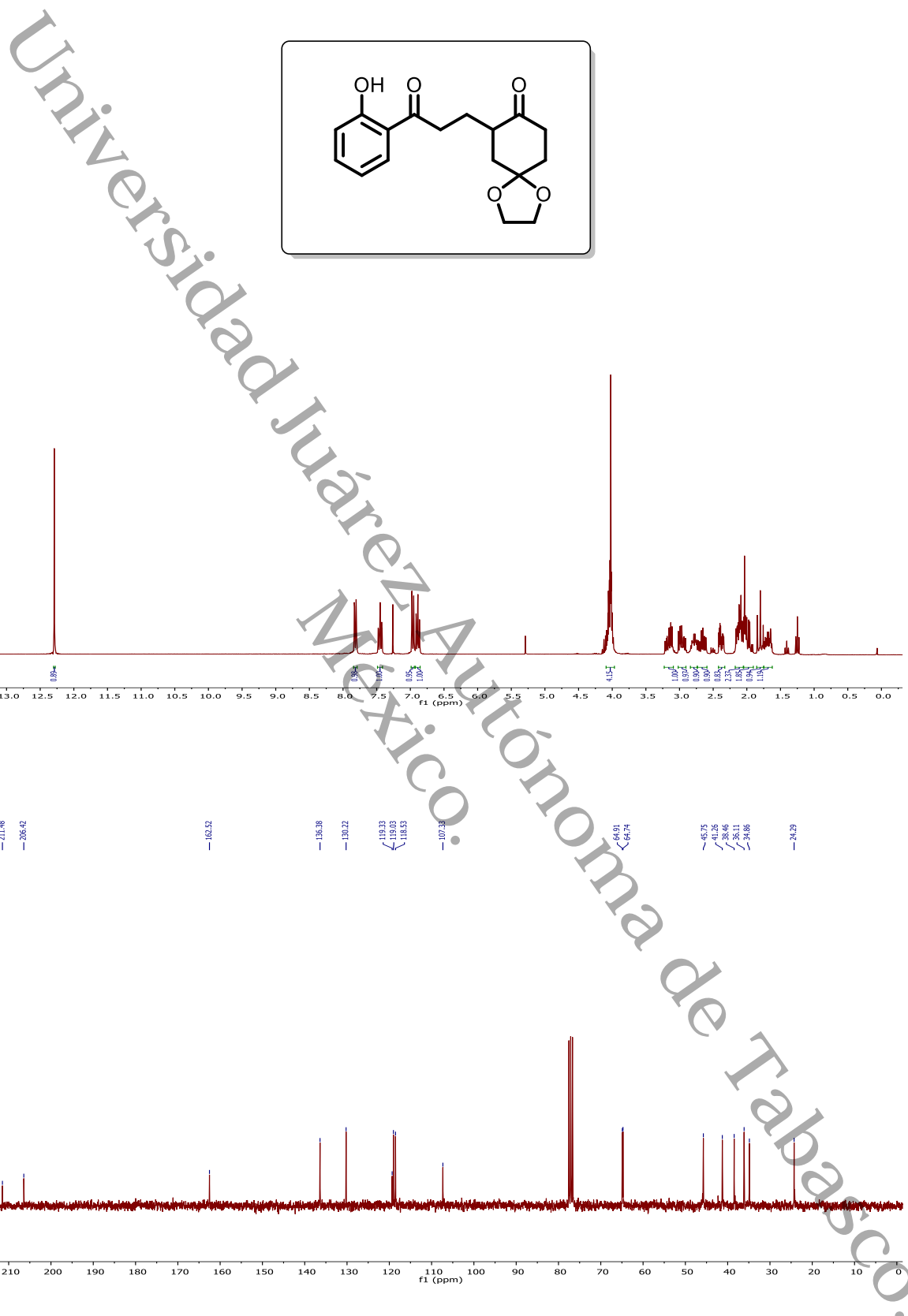
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

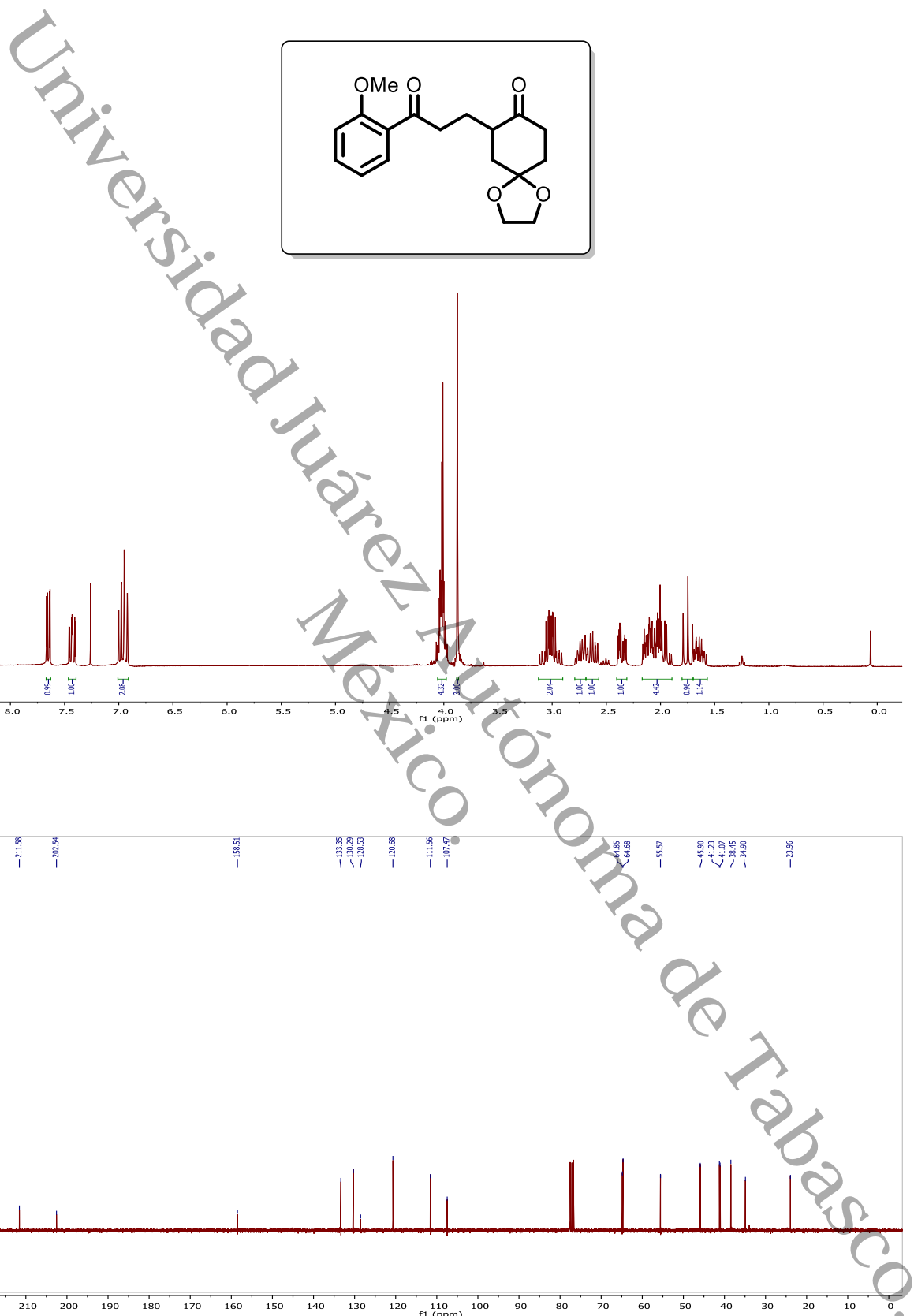




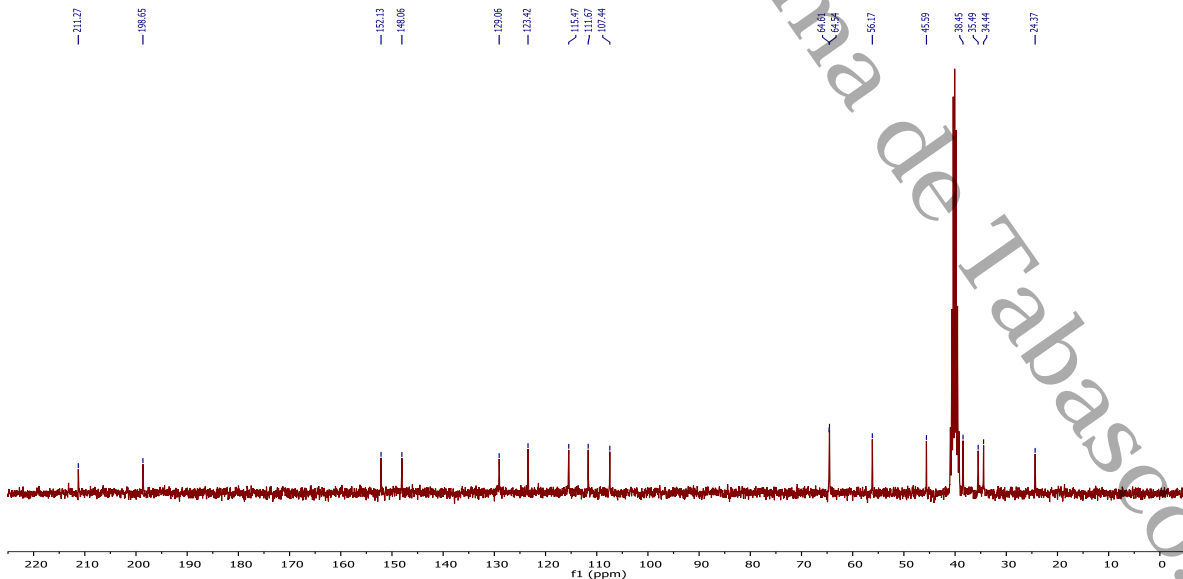
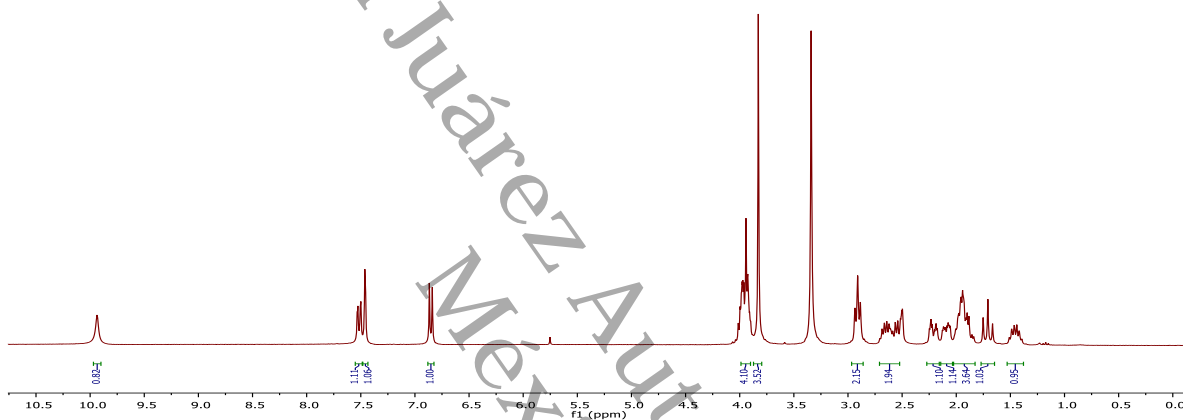
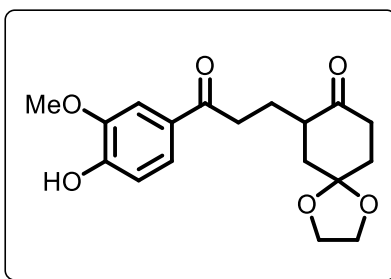


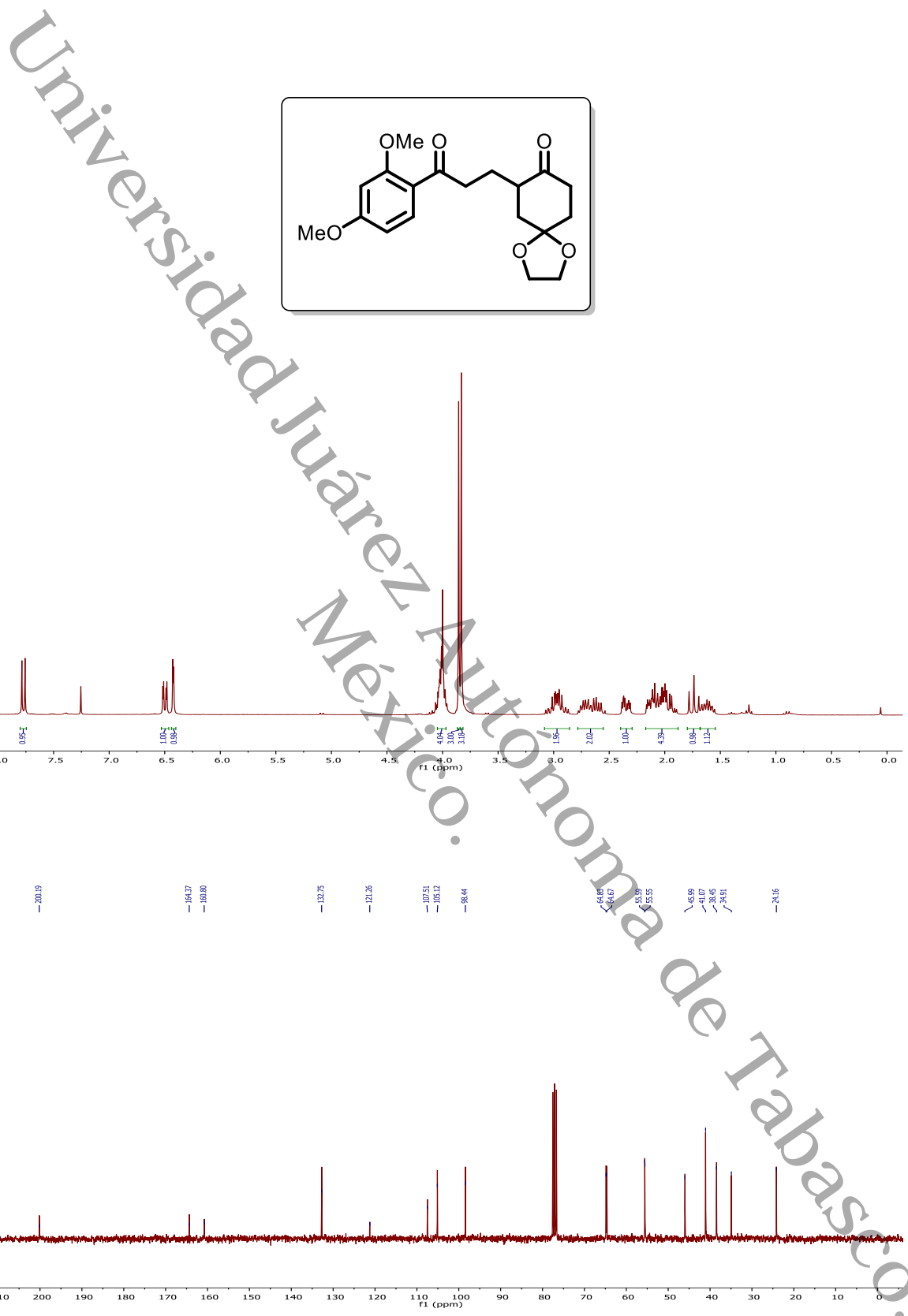




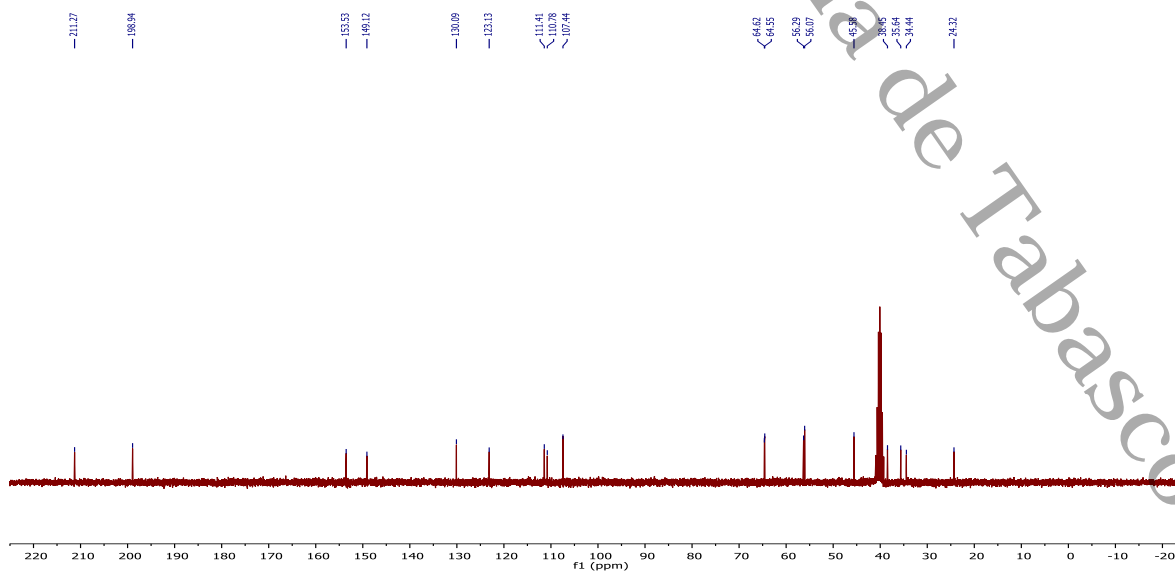
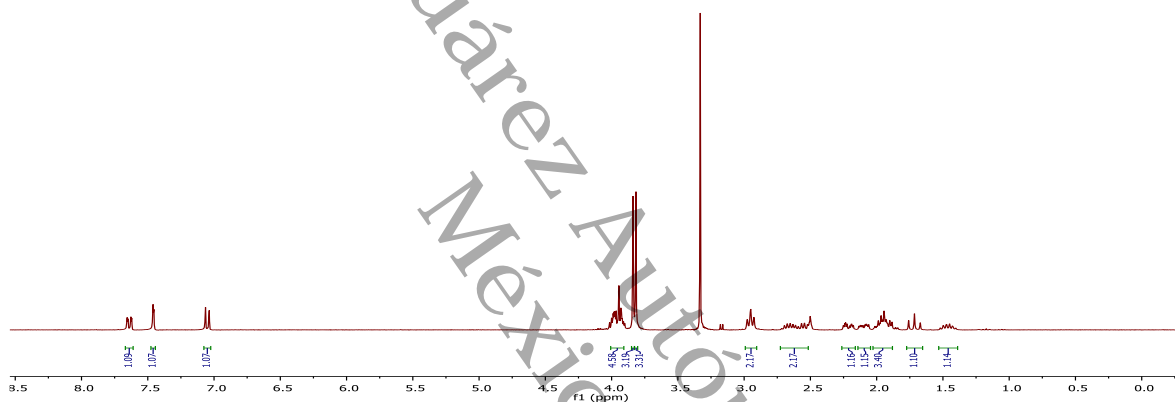
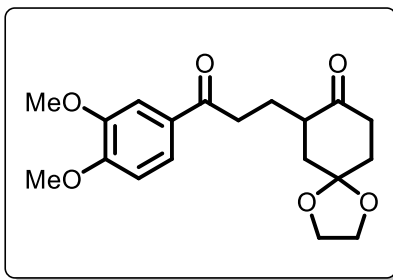


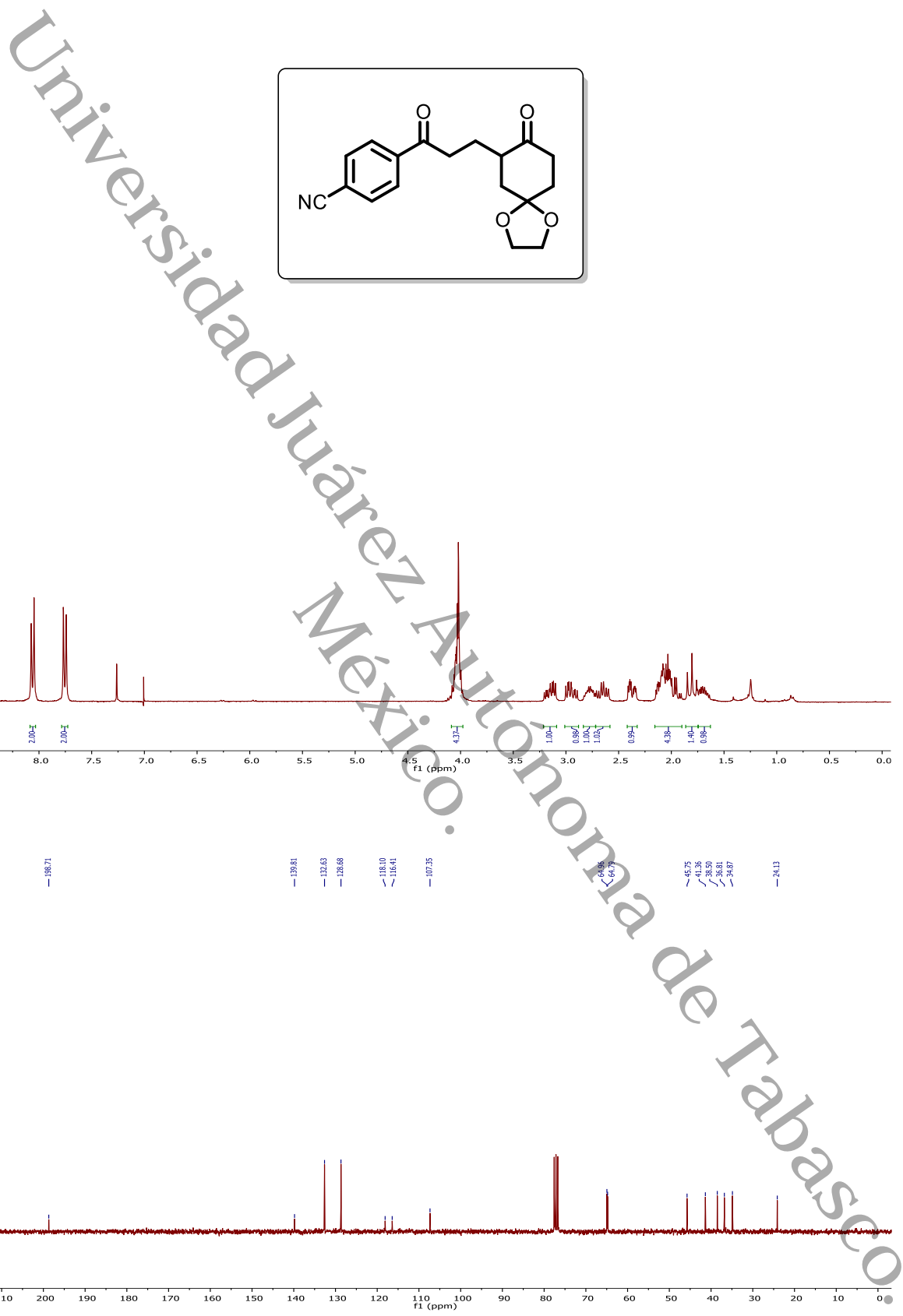
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

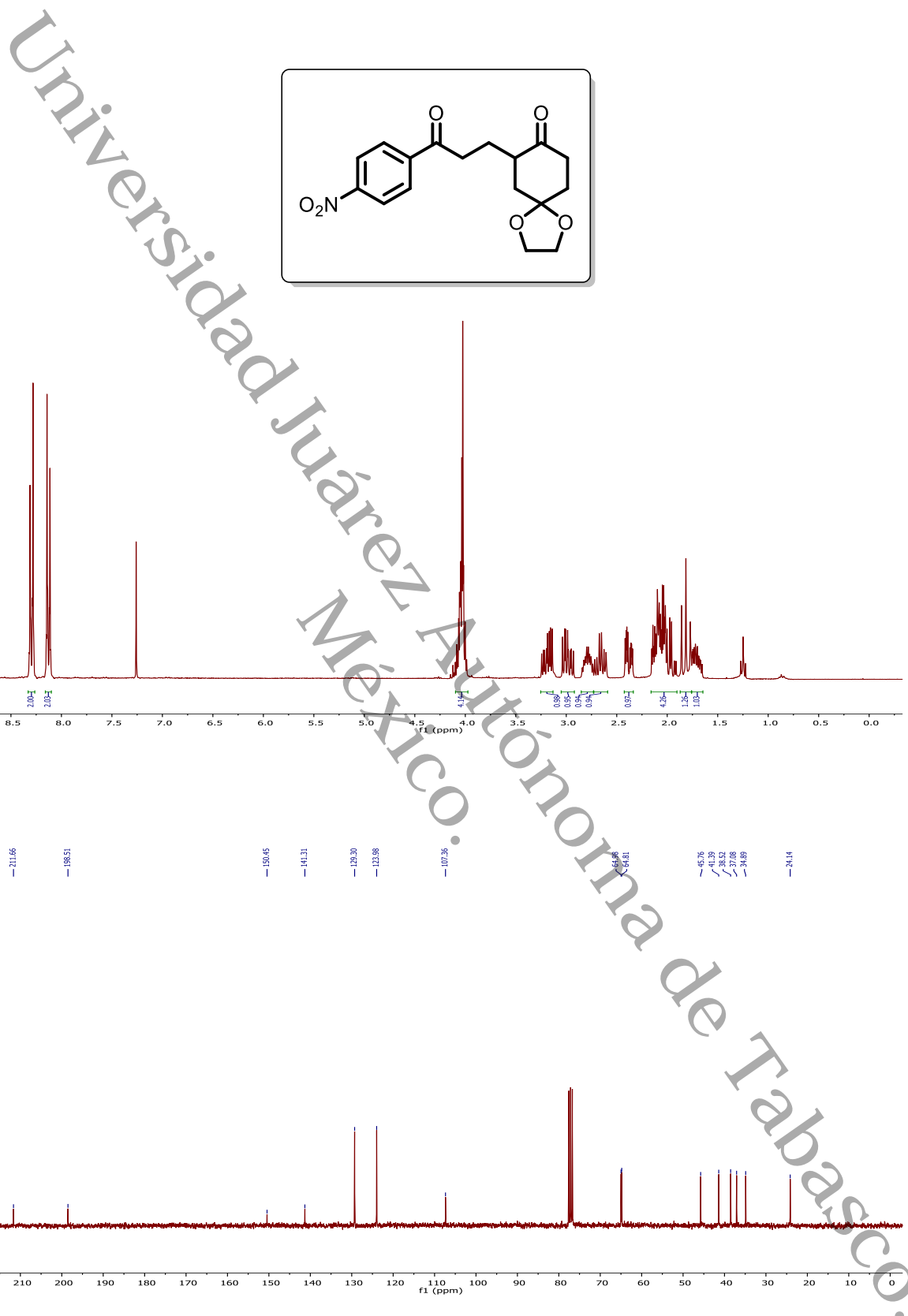


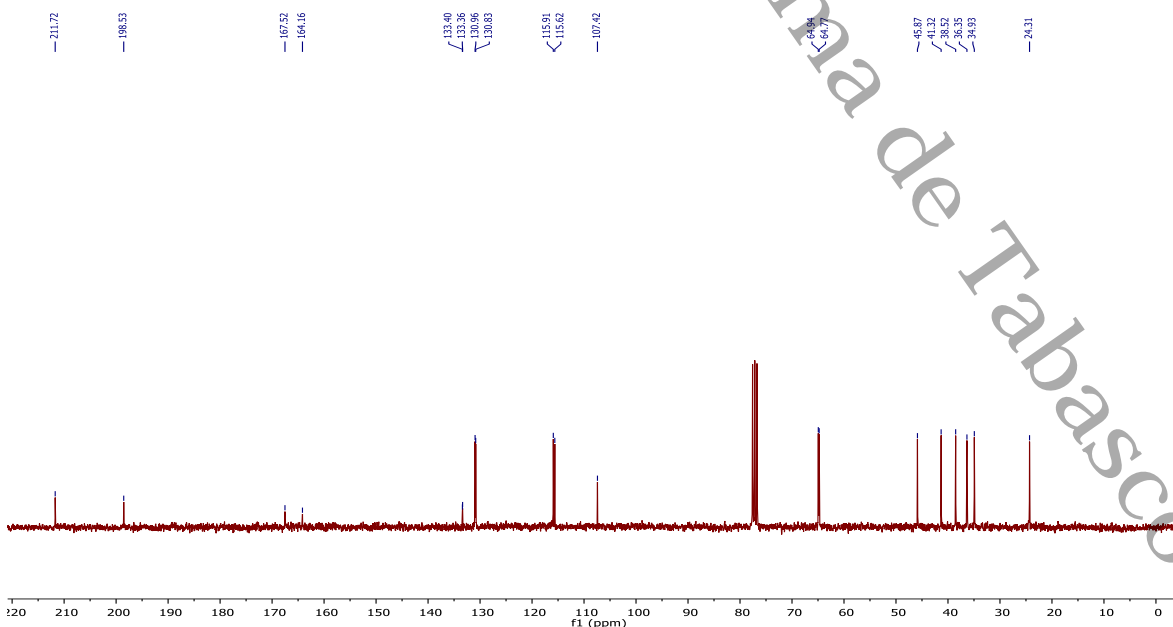
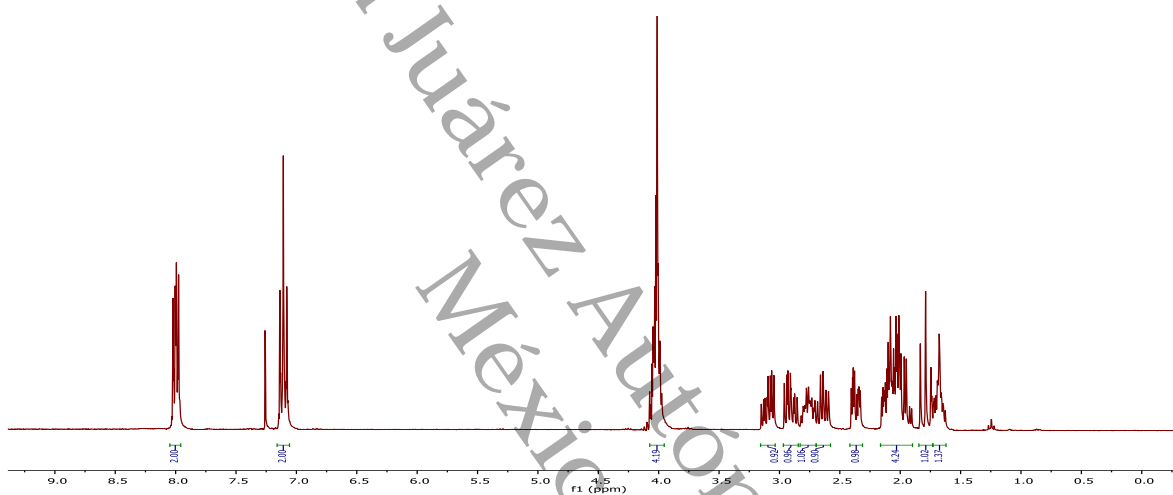
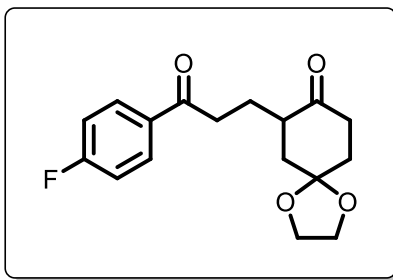


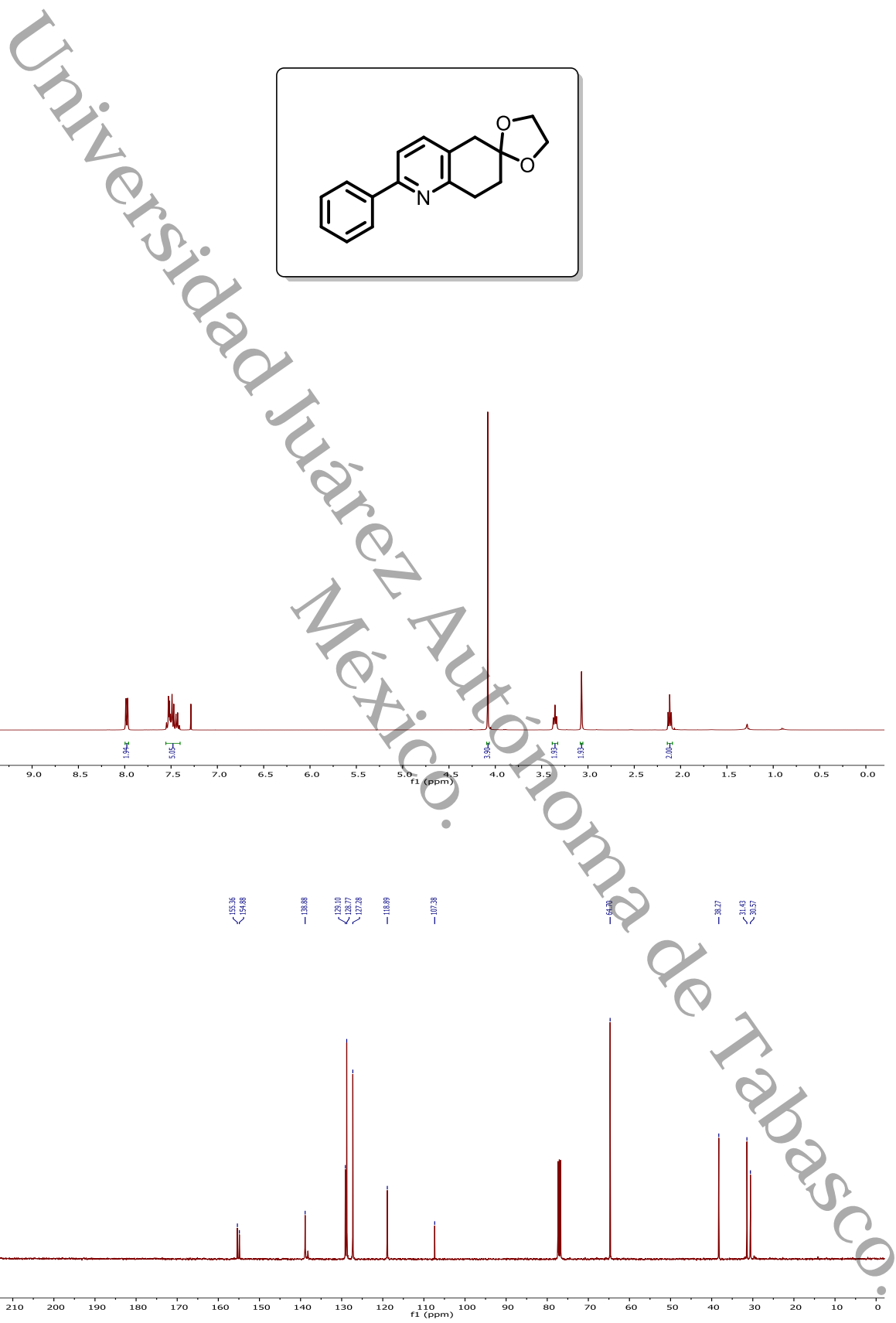
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

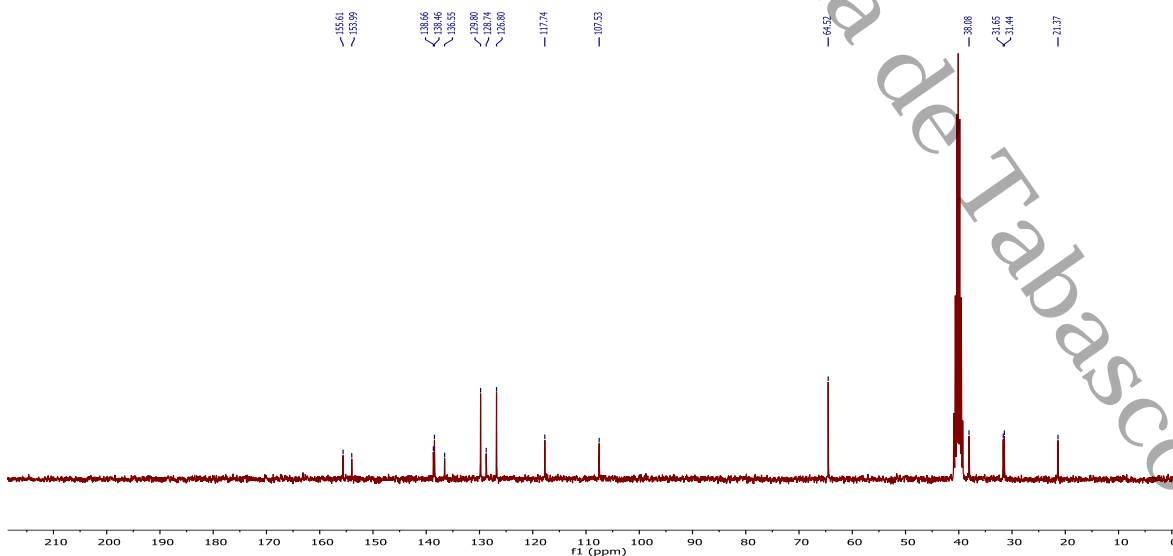
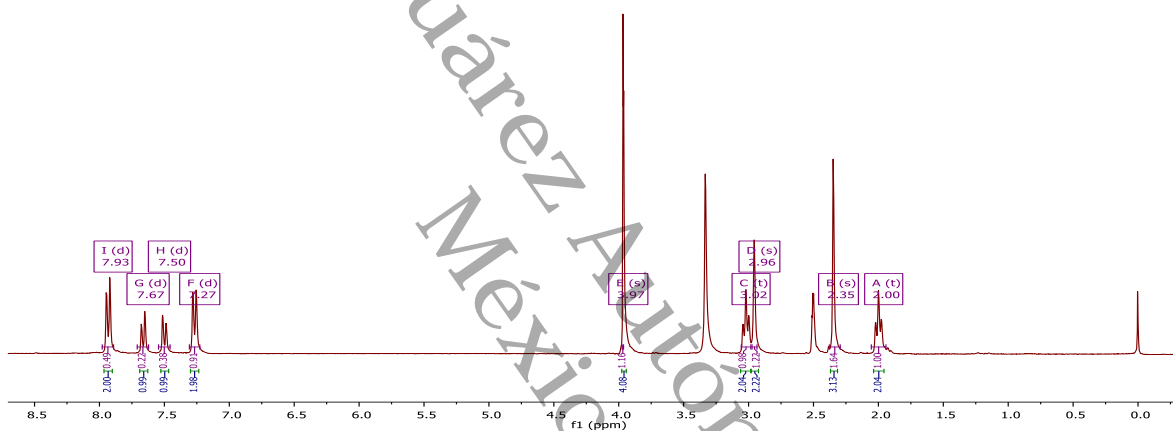
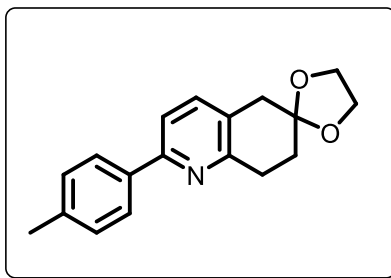


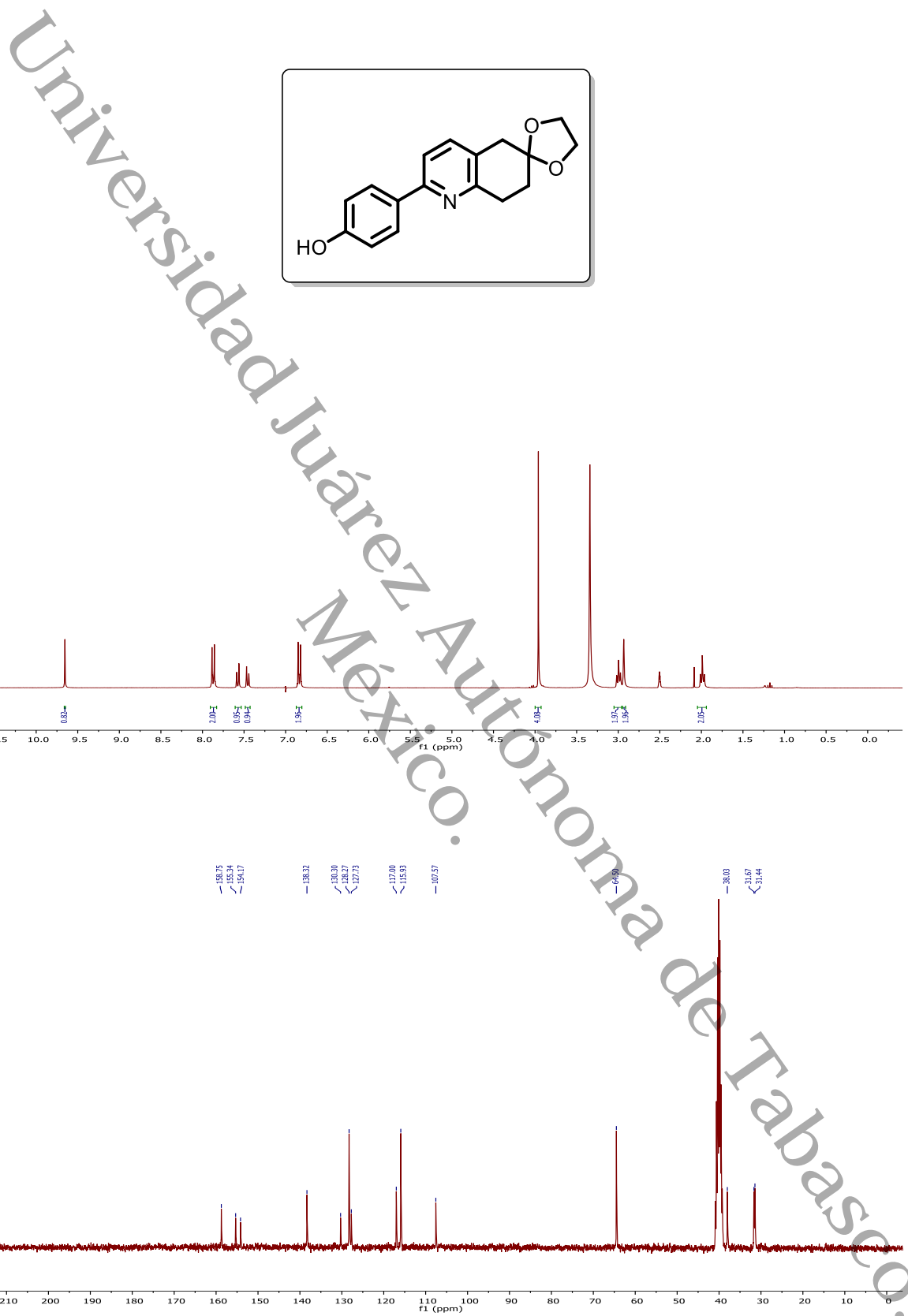




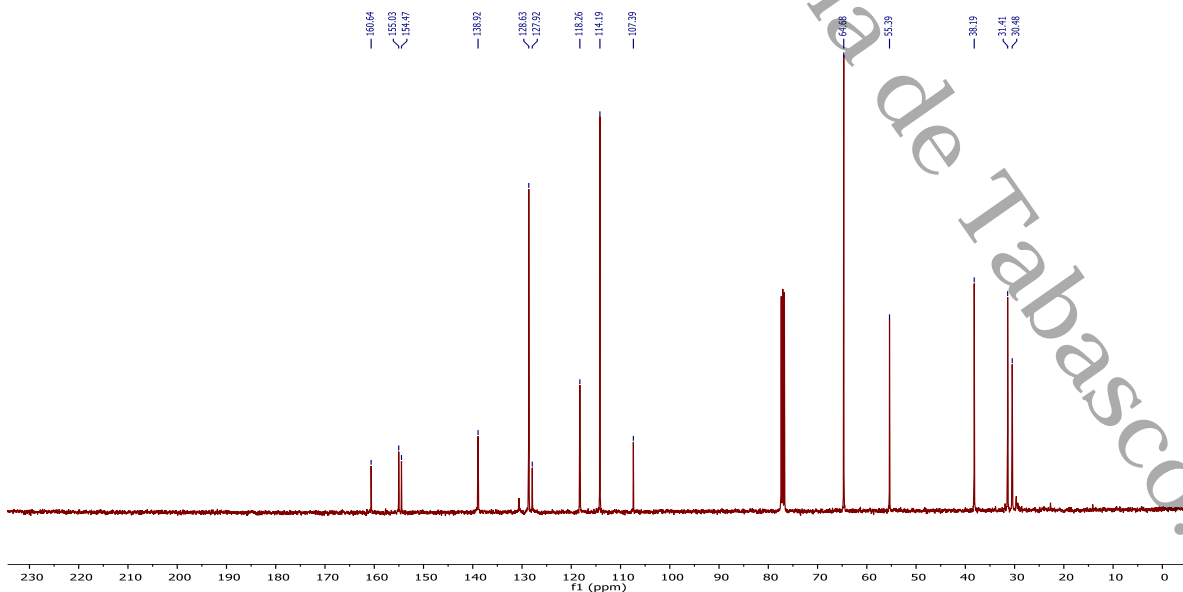
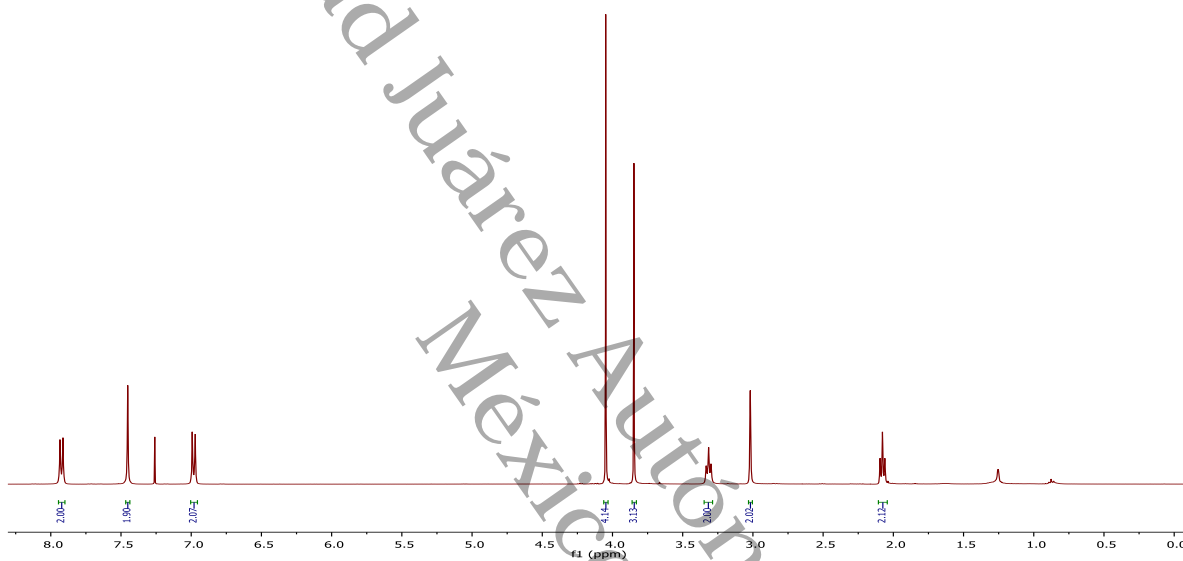
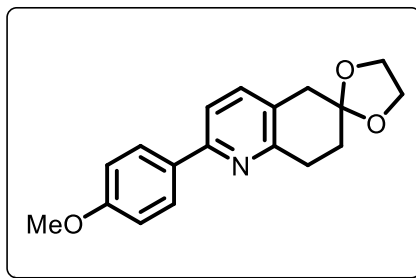




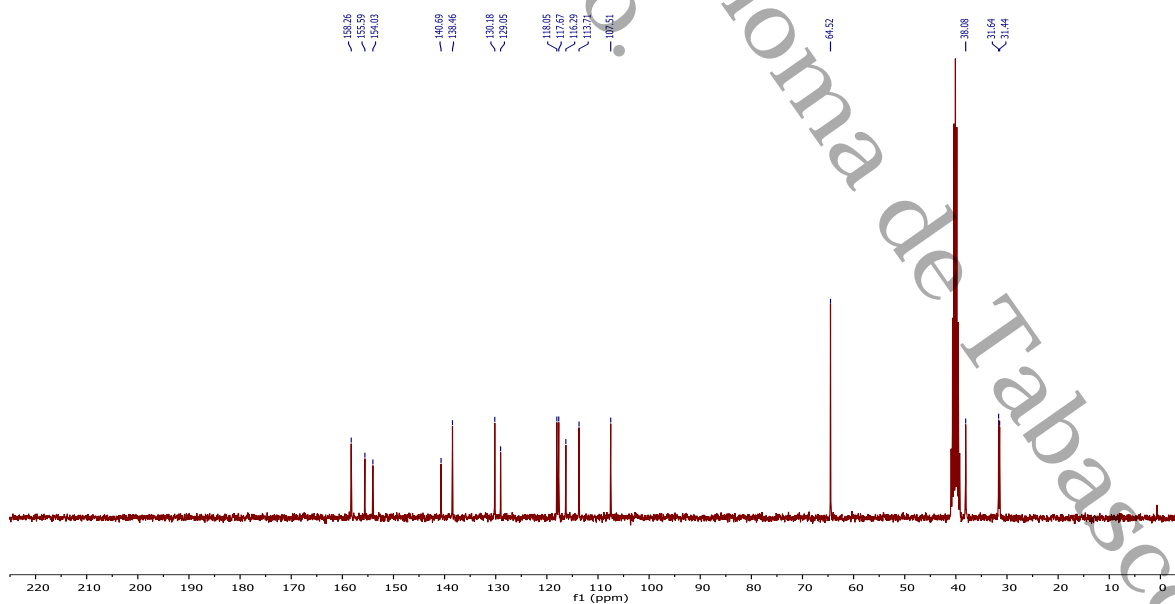
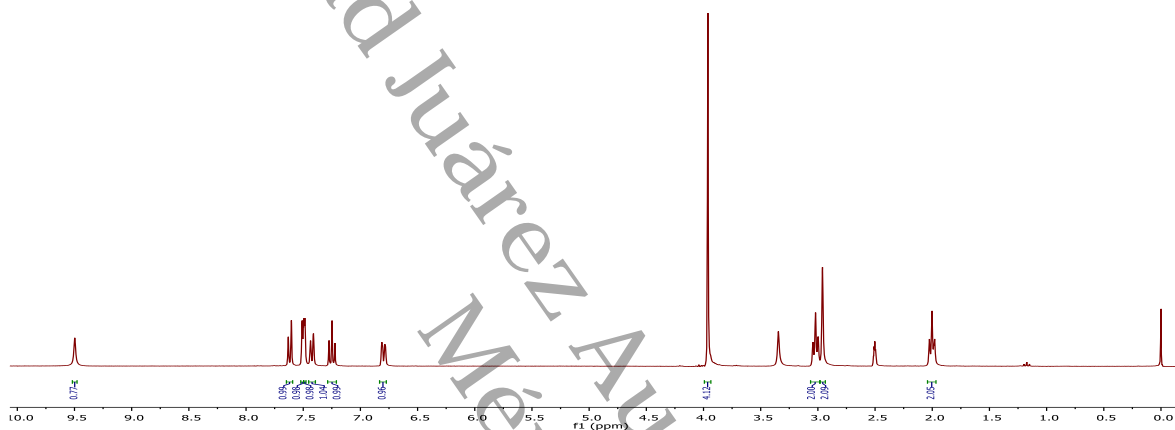
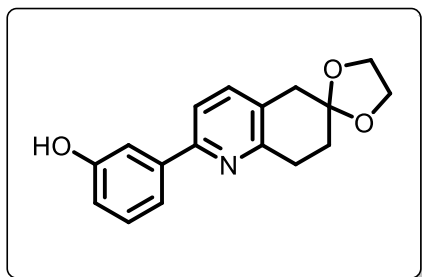




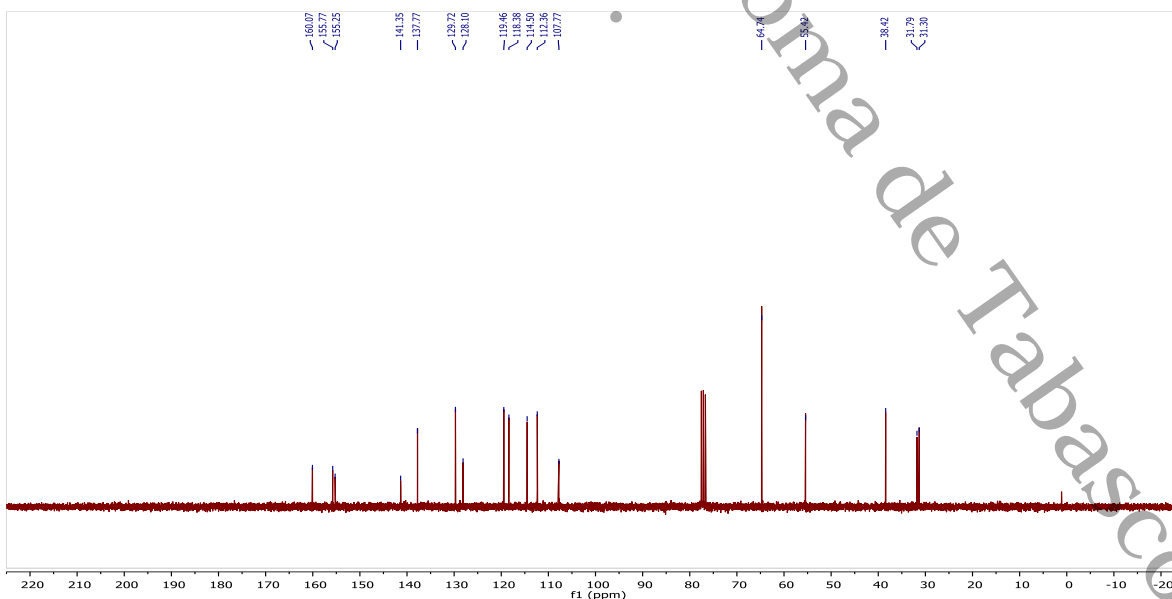
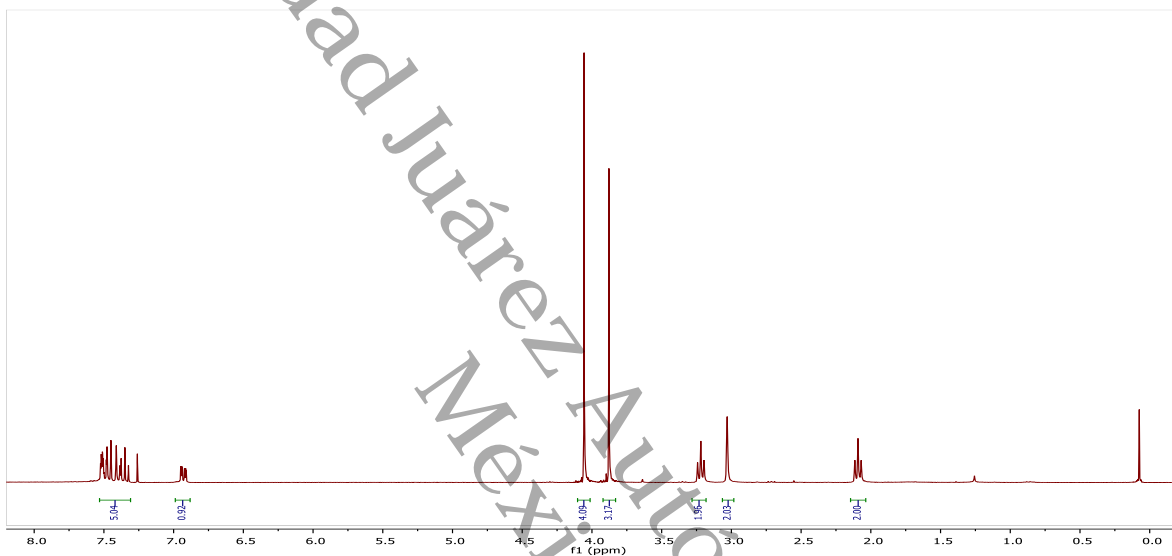
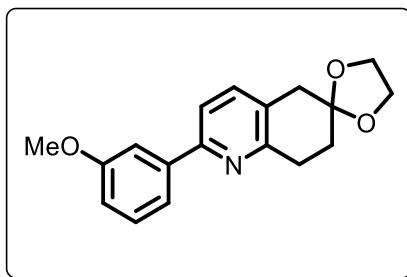
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

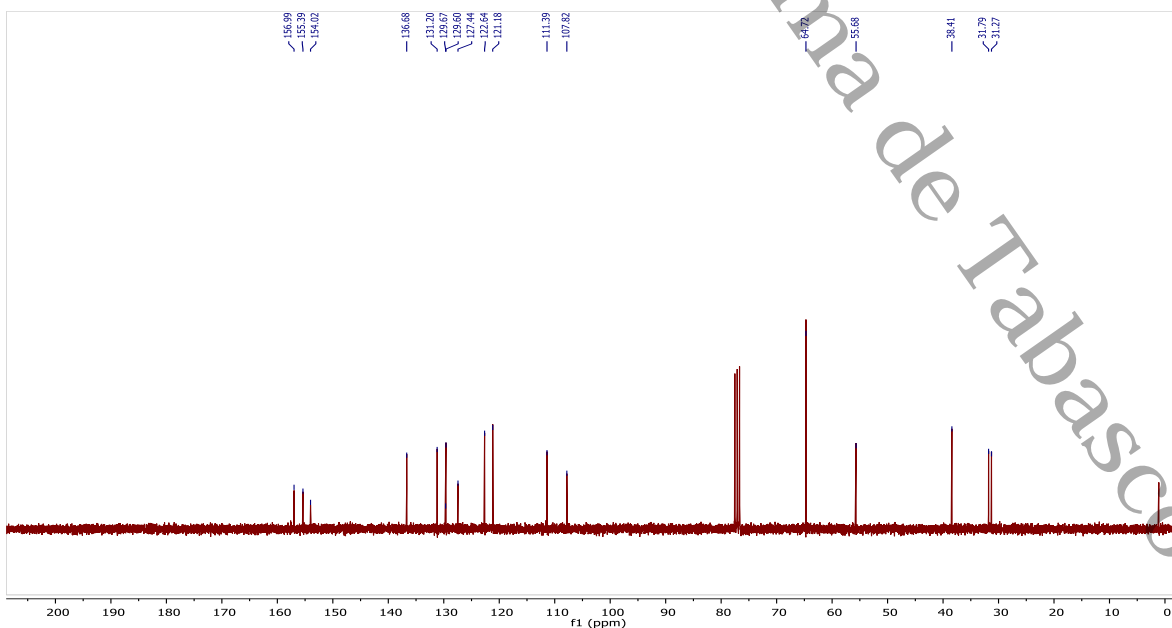
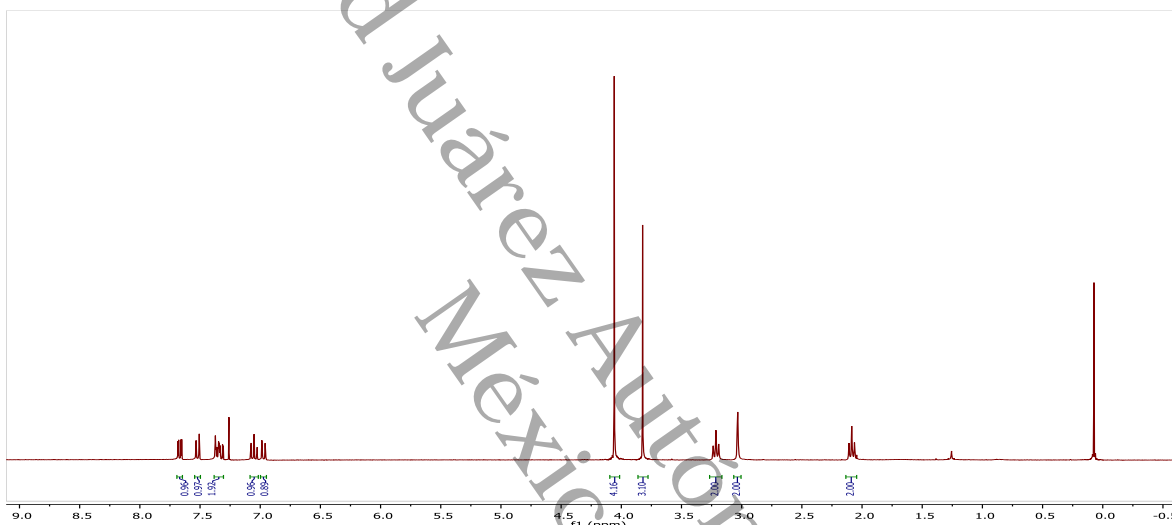
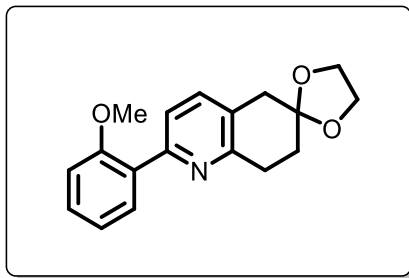


Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

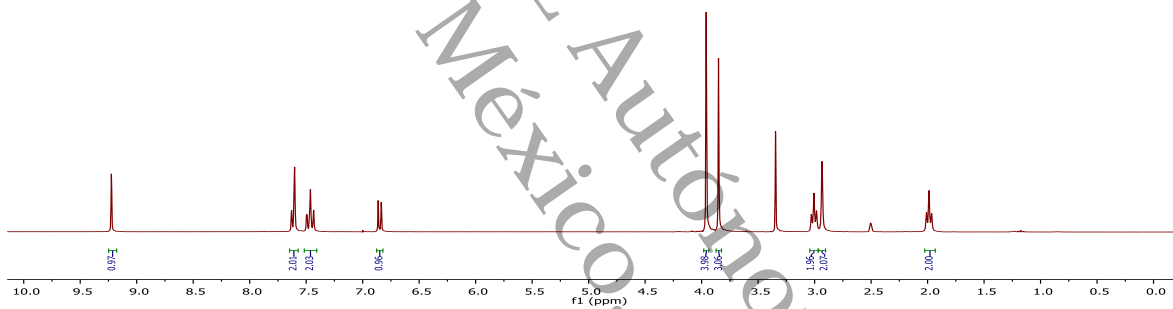
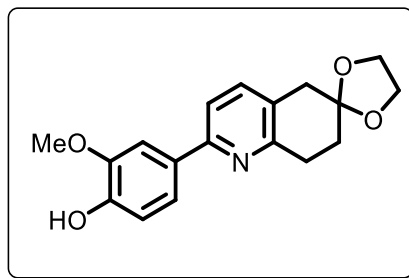




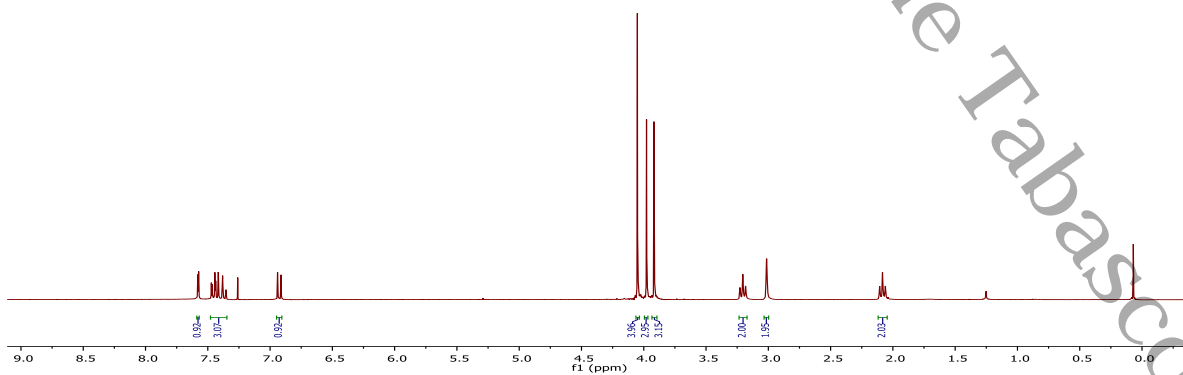
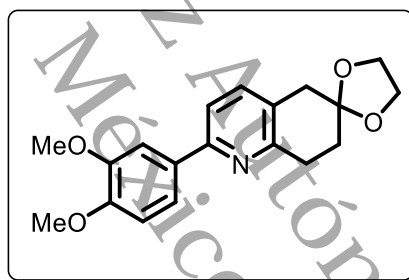
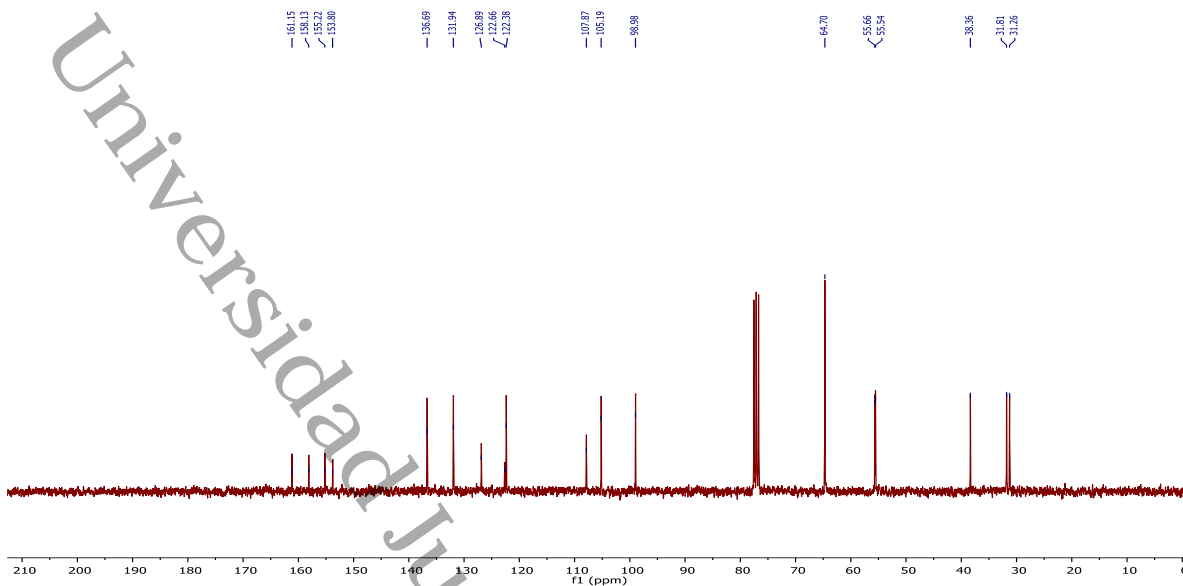
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

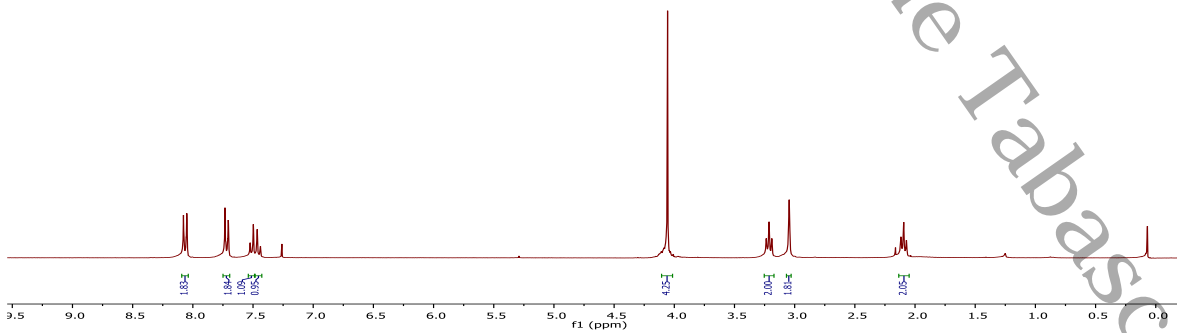
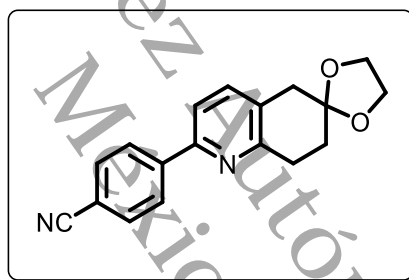
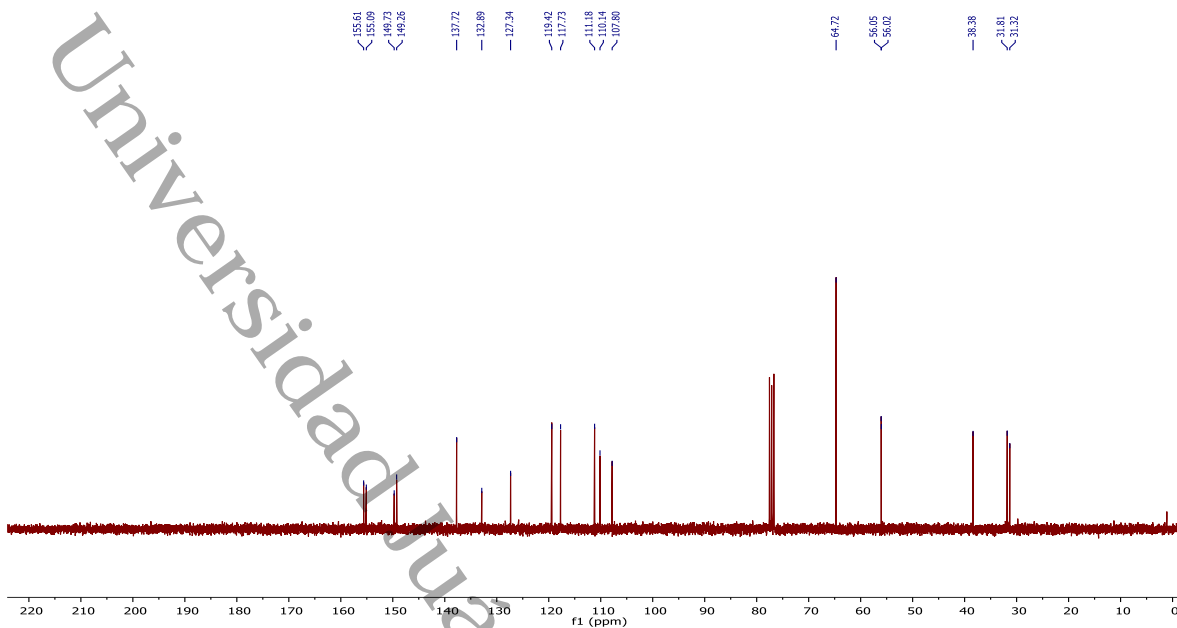


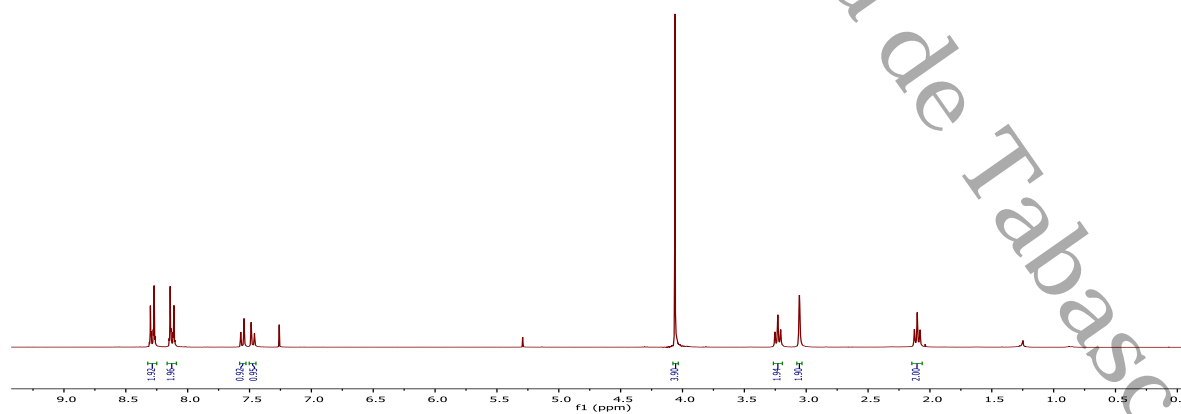
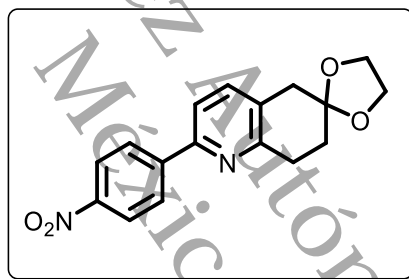
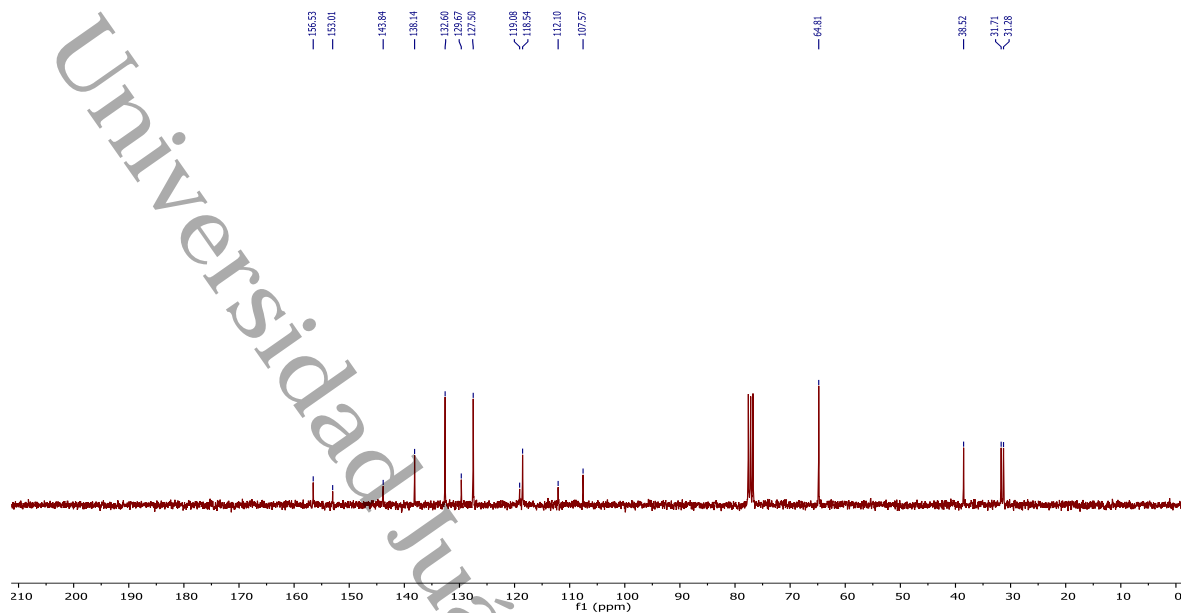
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, México

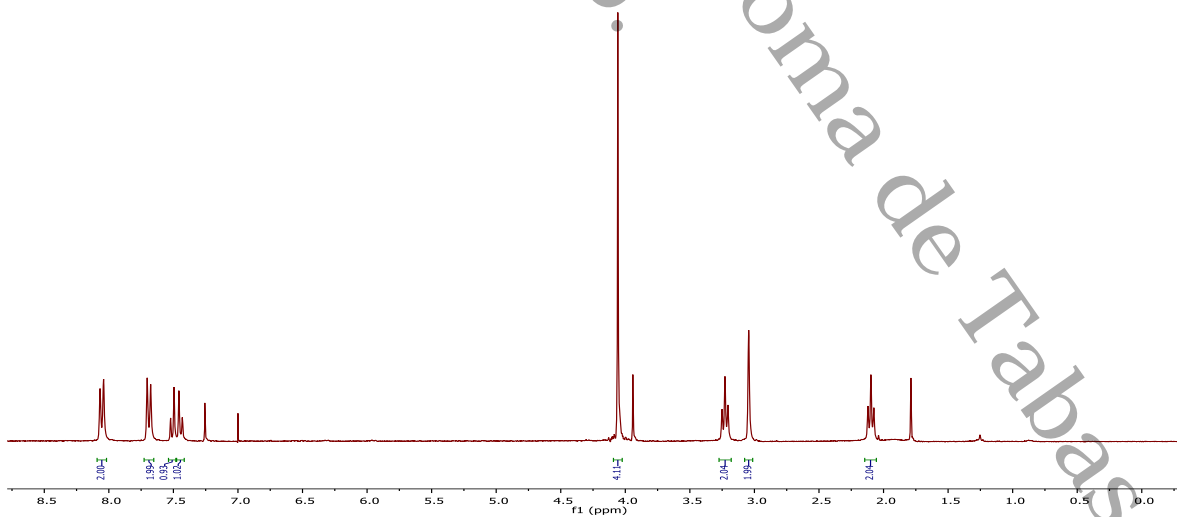
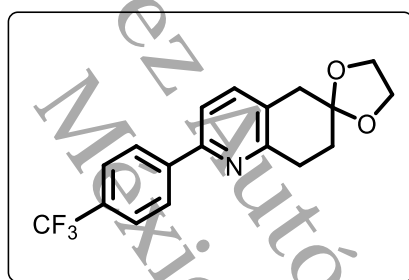
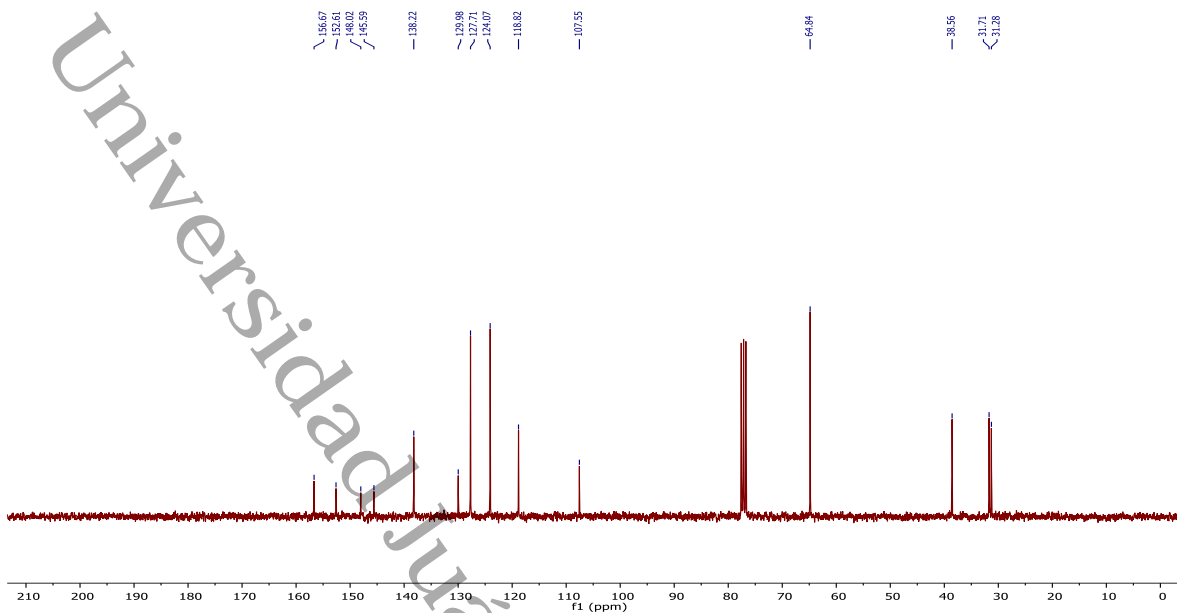


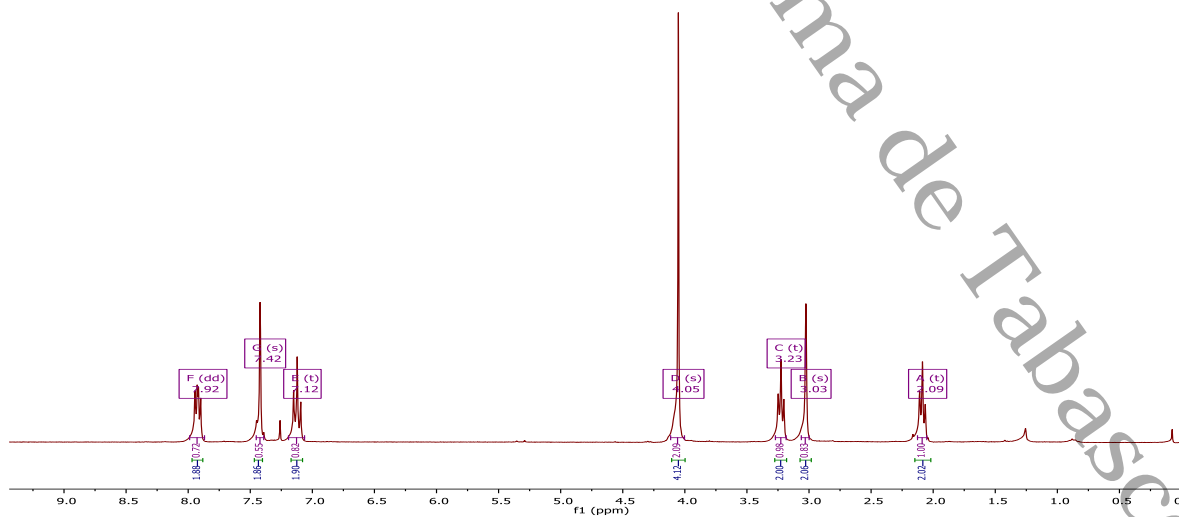
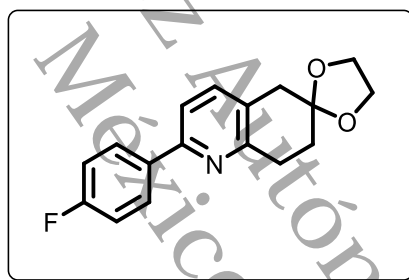
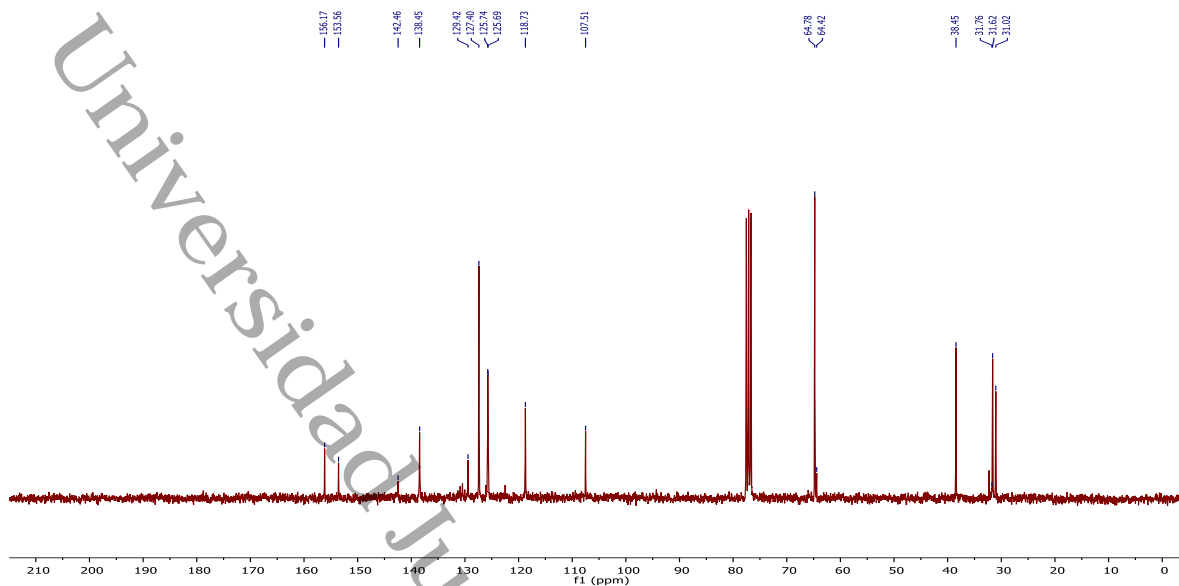


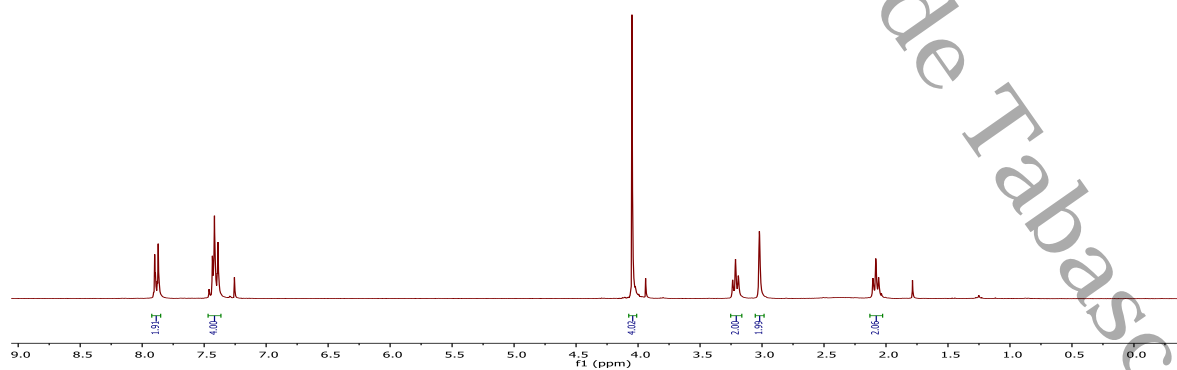
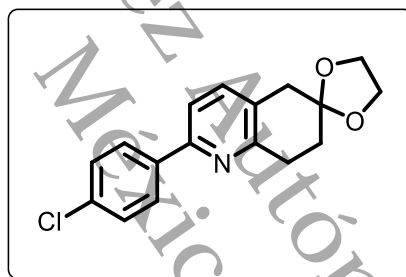
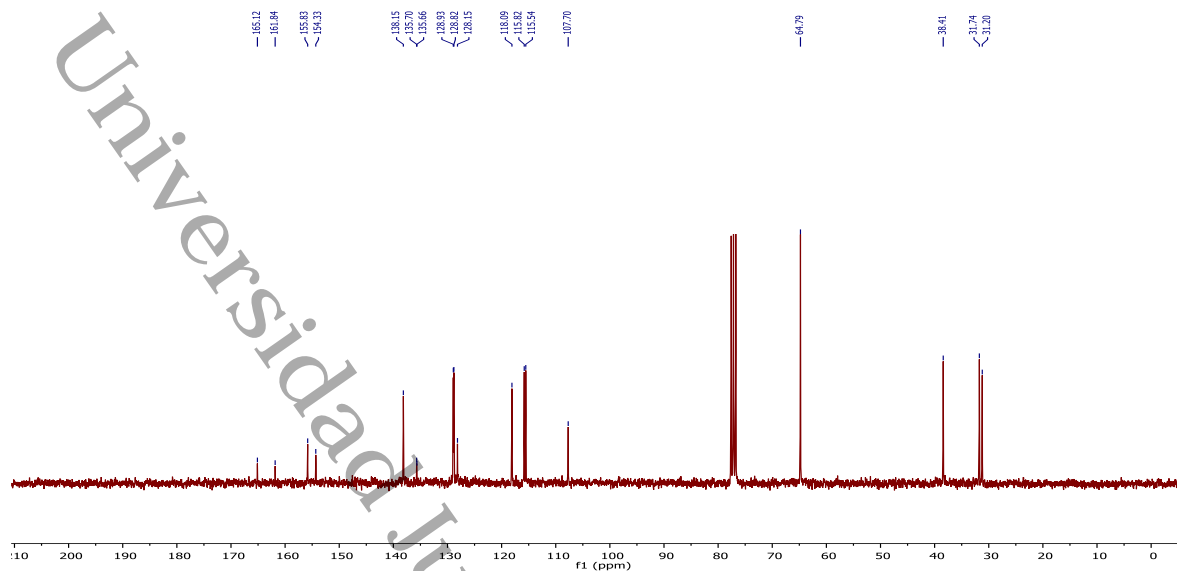


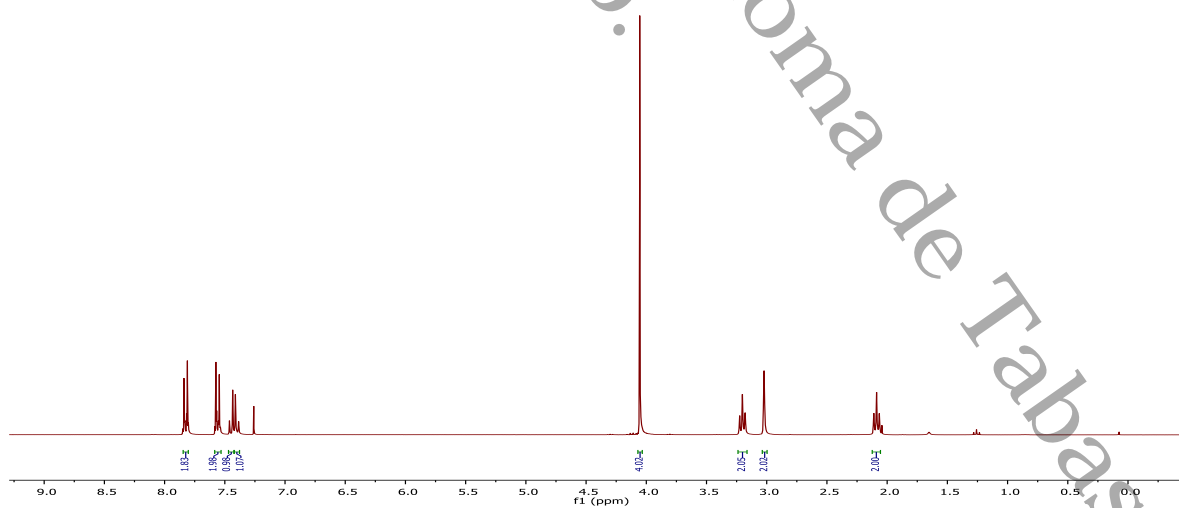
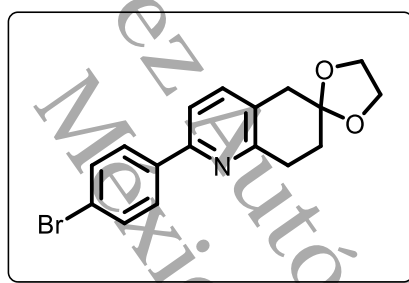
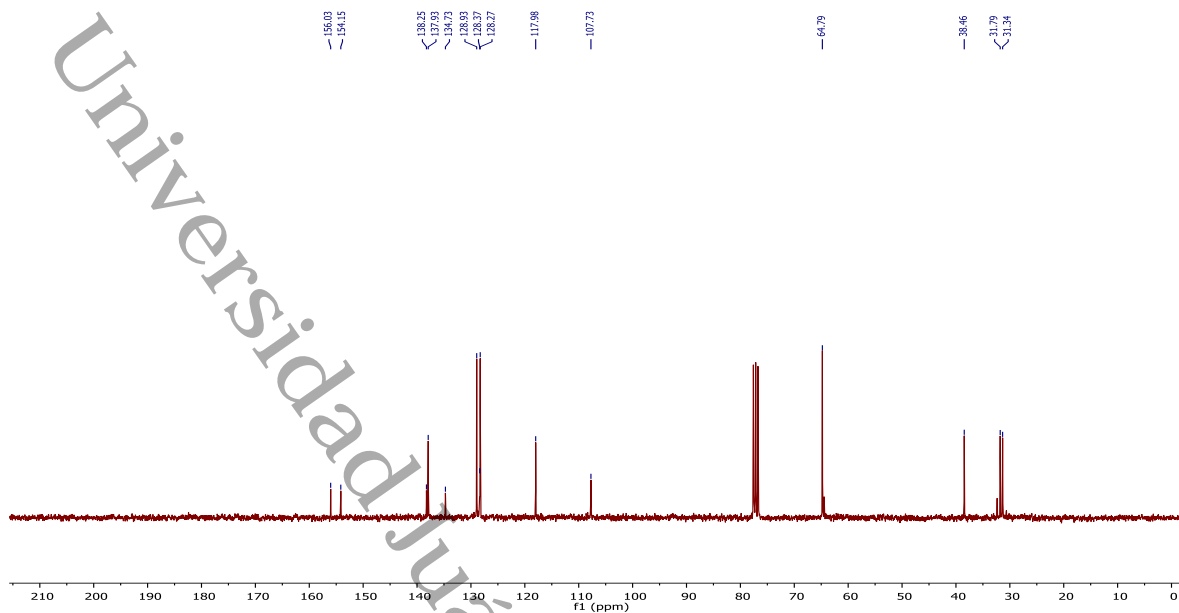


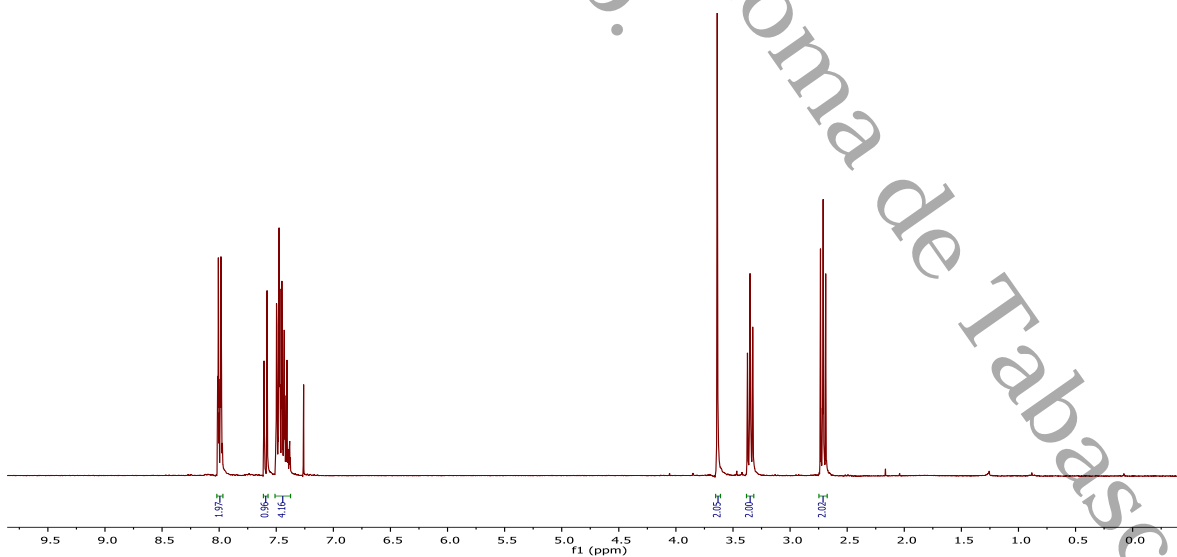
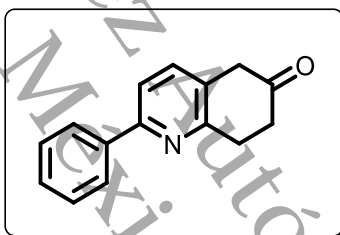
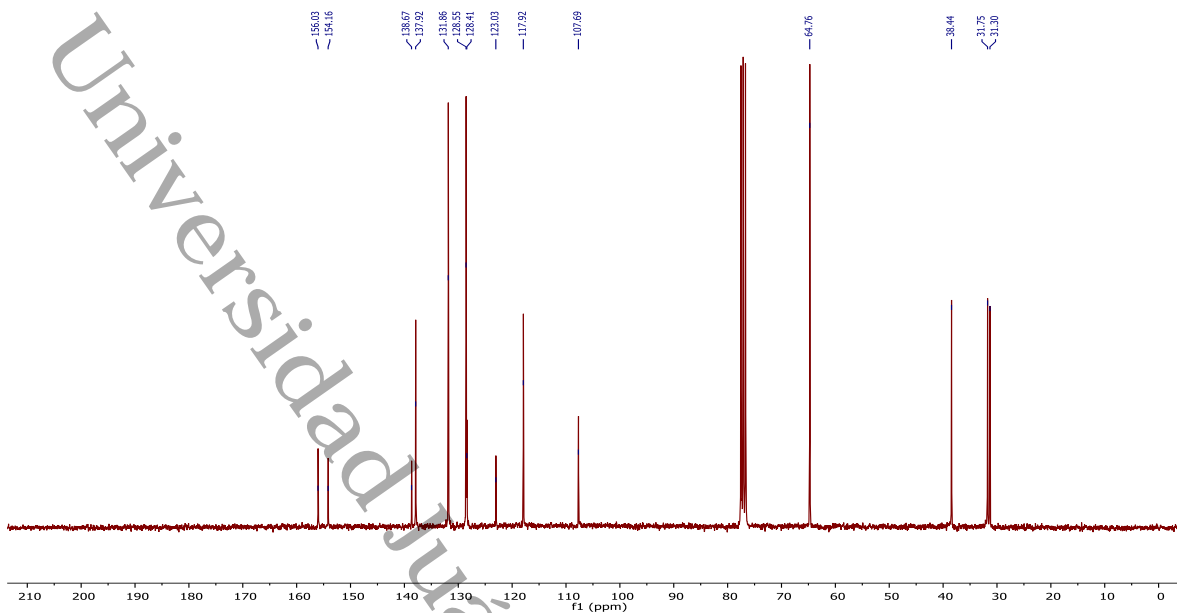


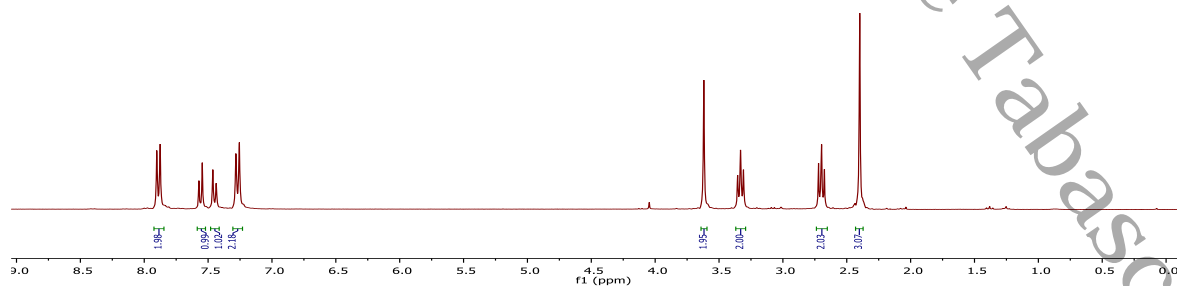
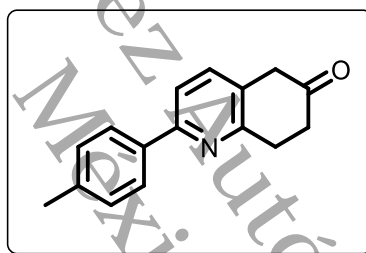
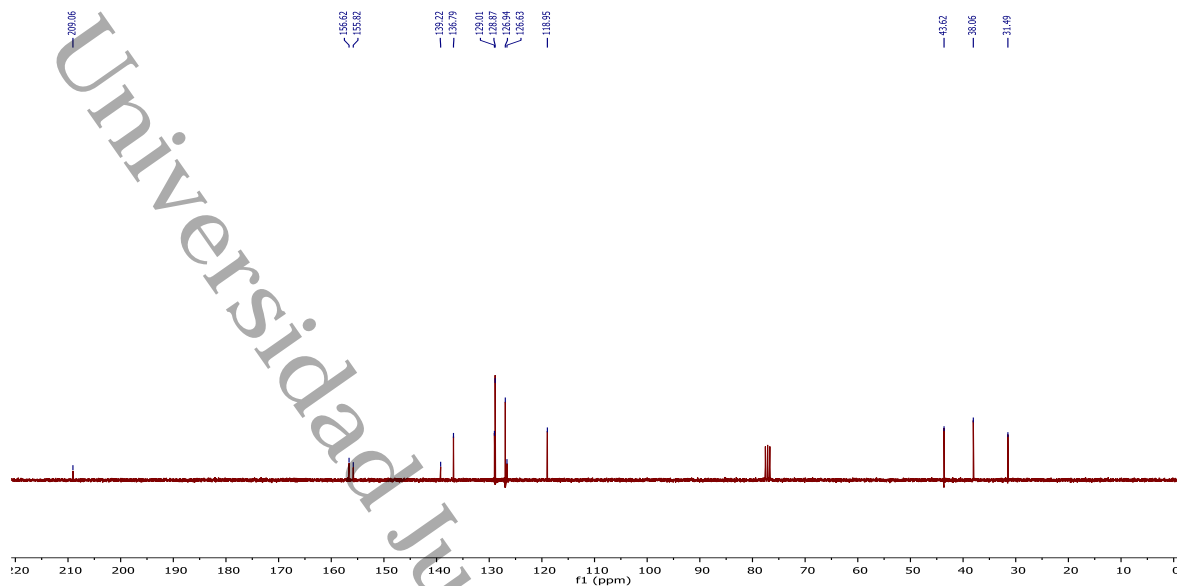


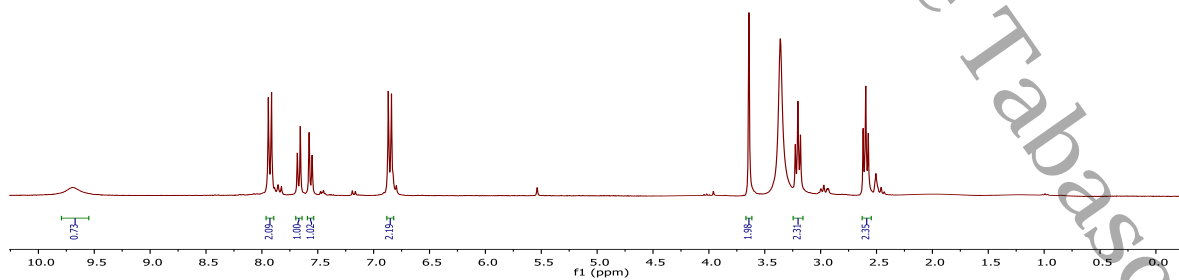
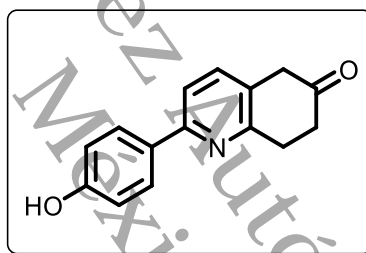
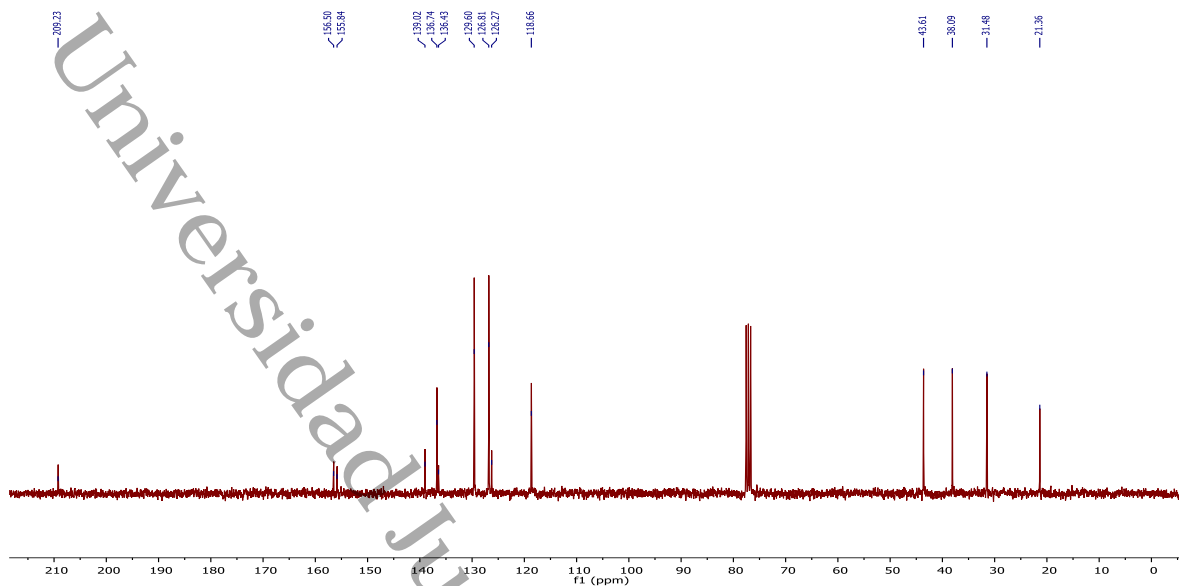


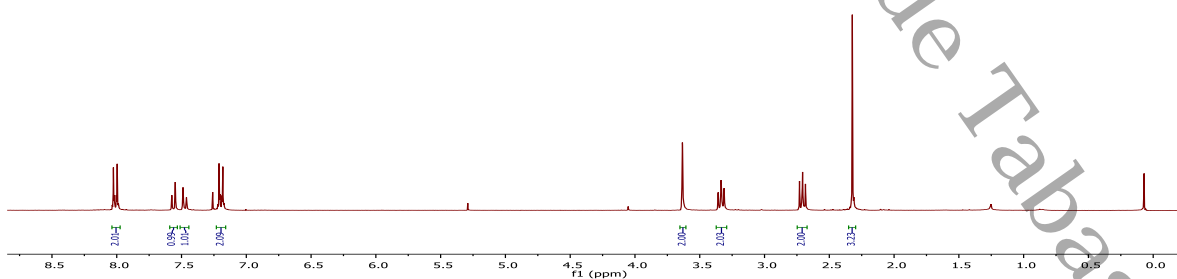
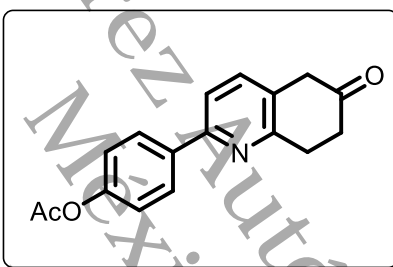
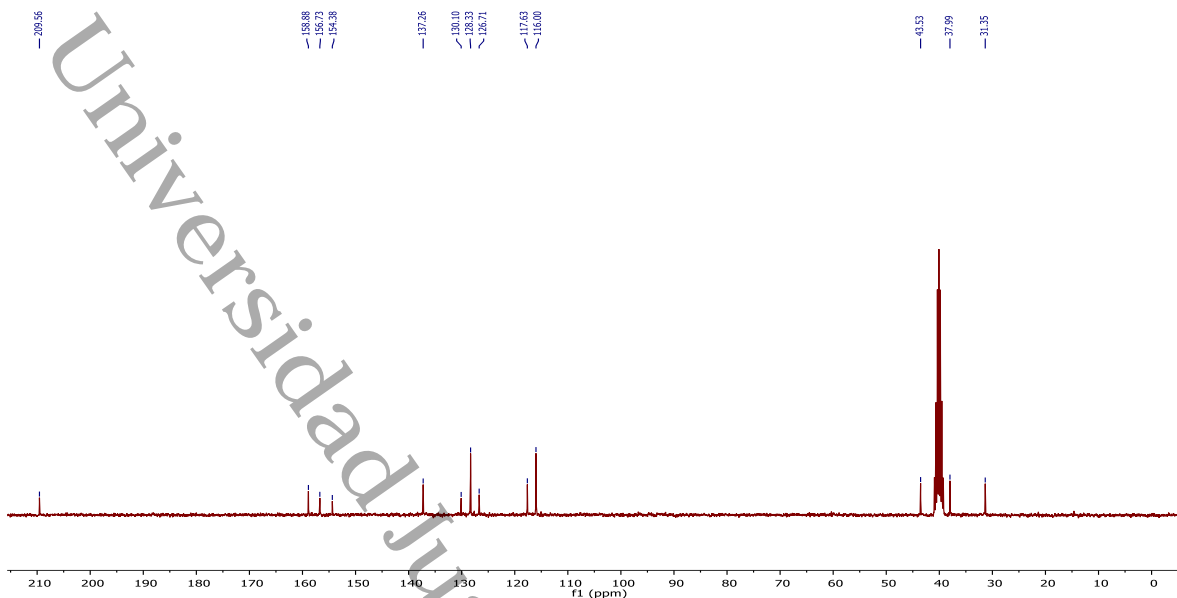


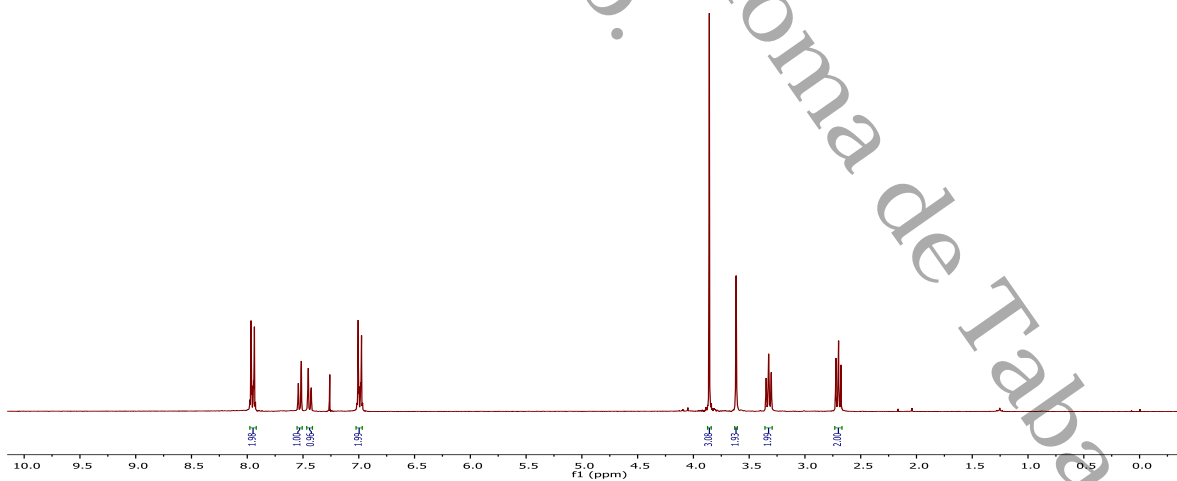
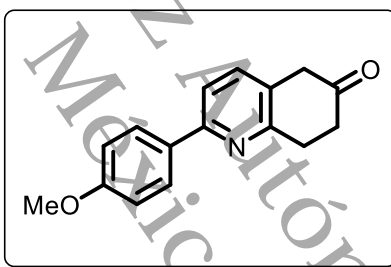
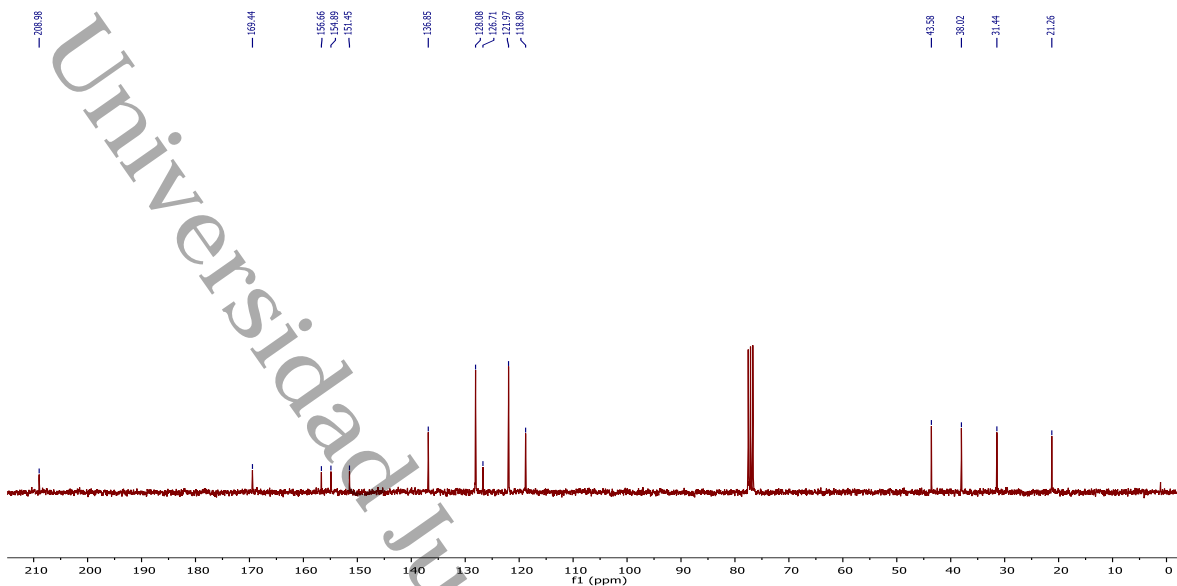


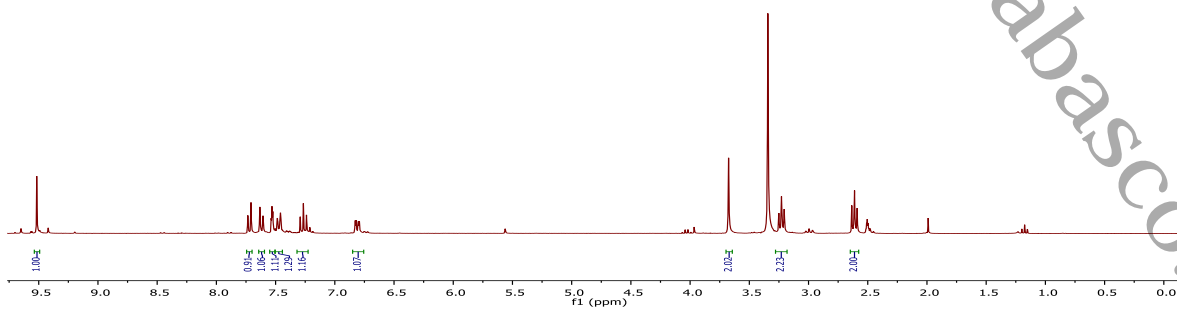
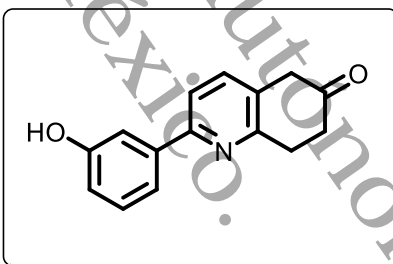
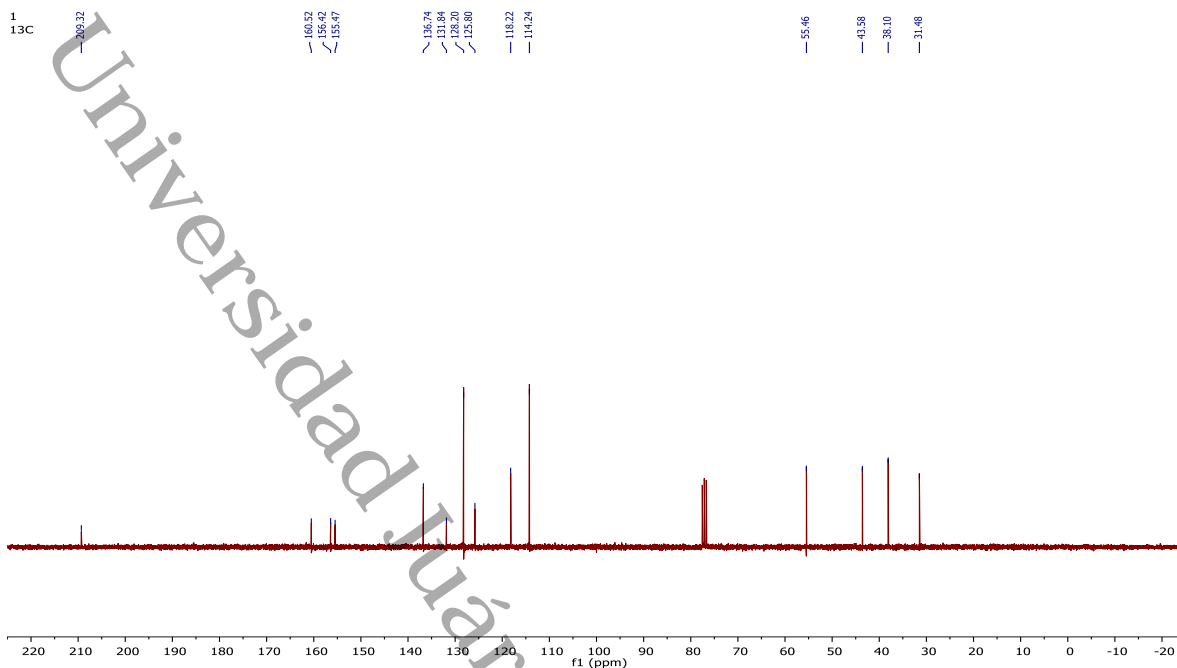


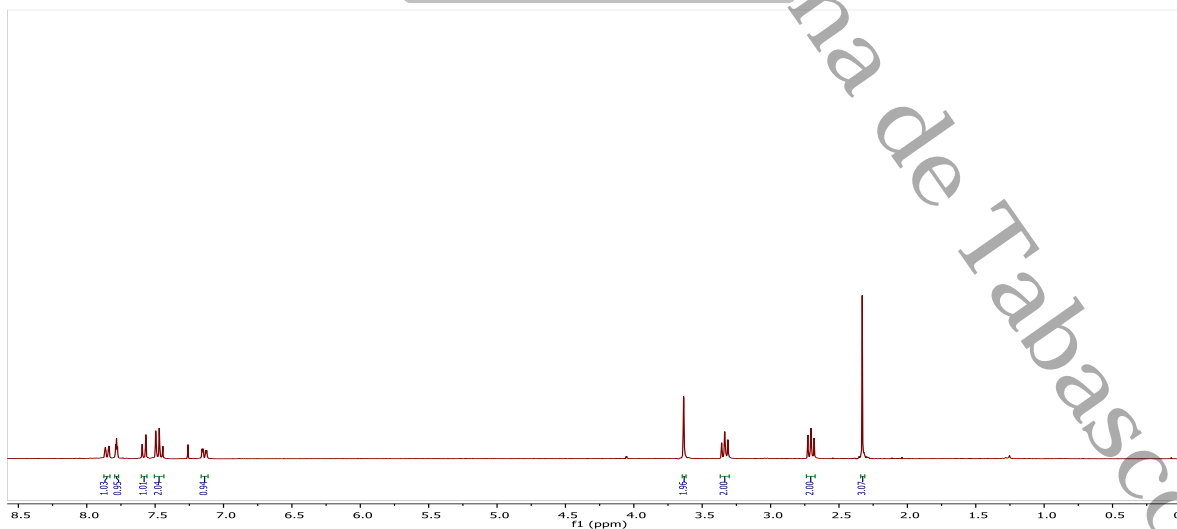
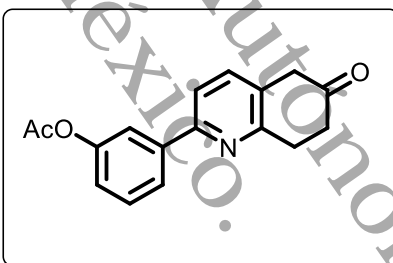
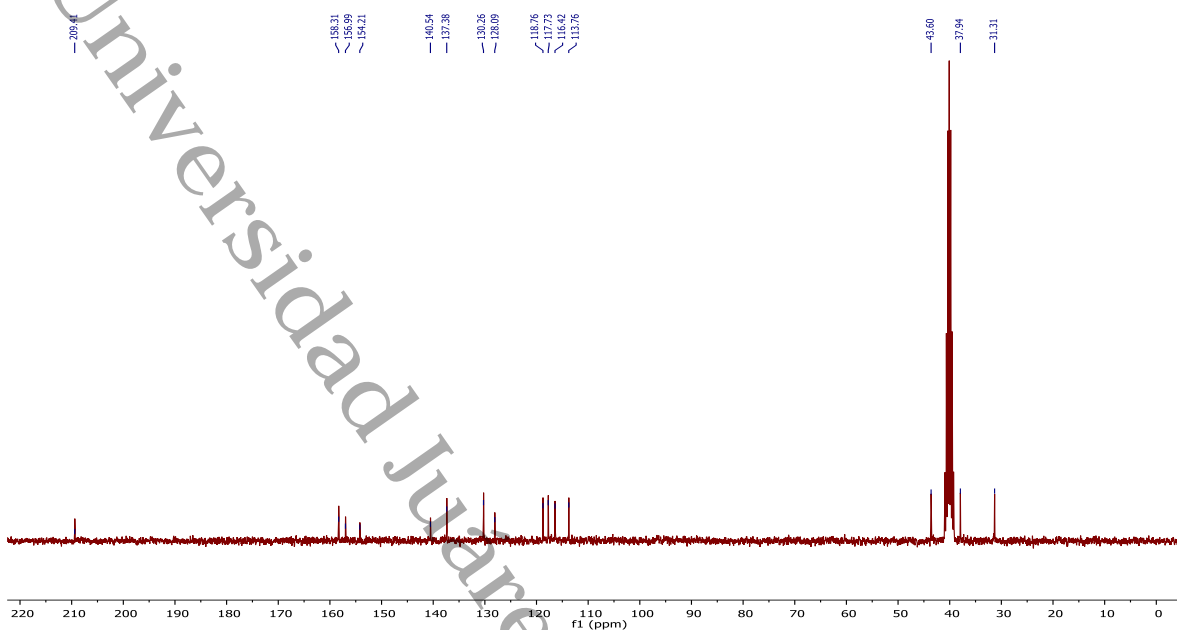


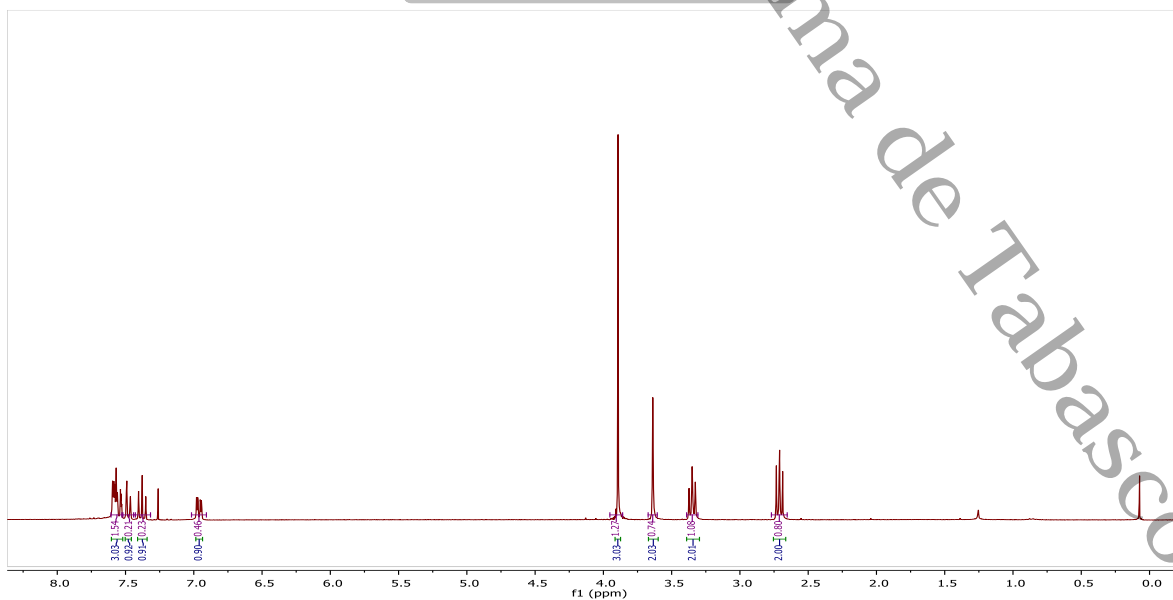
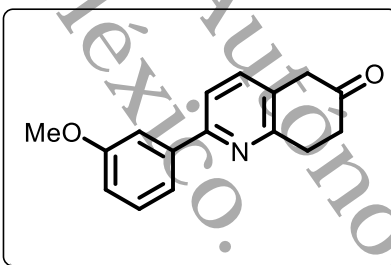
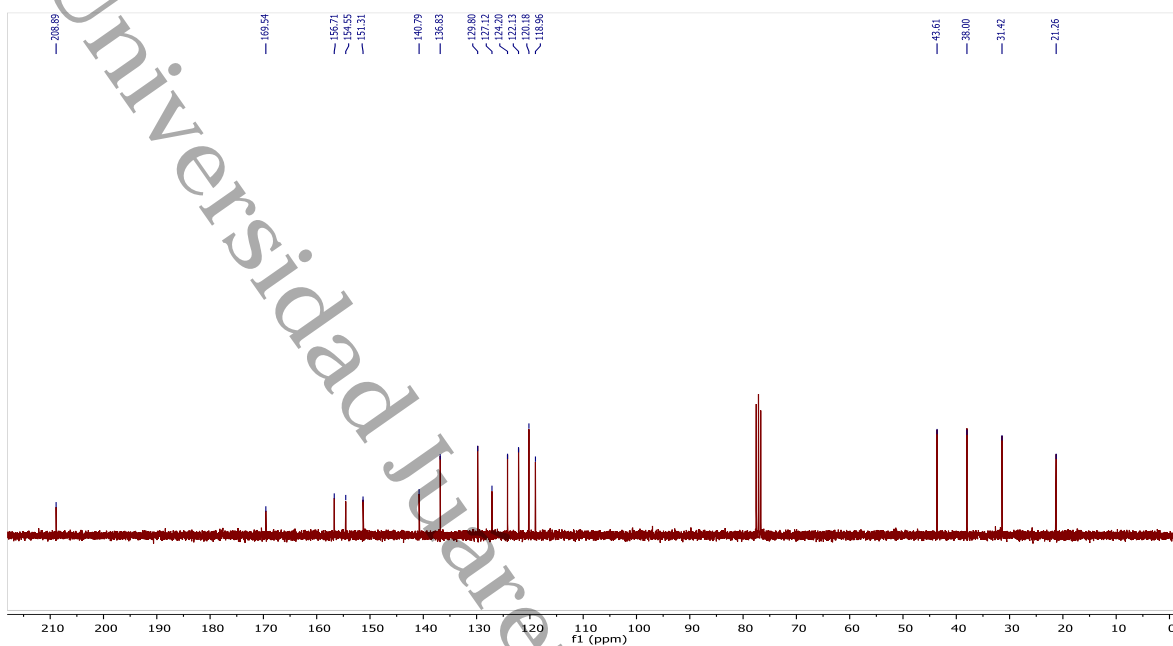


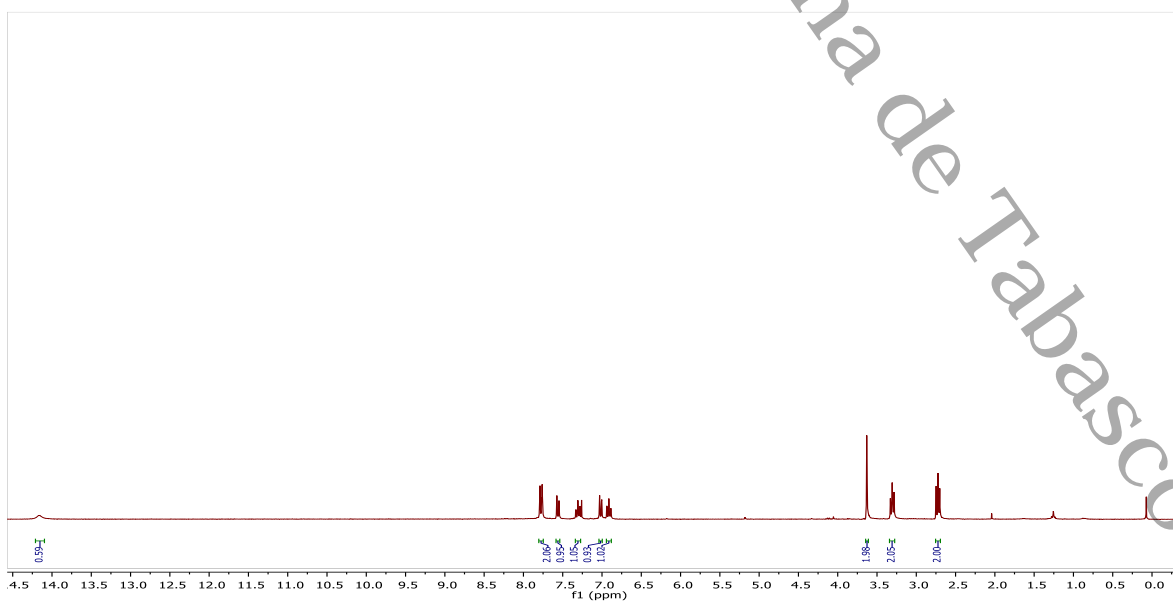
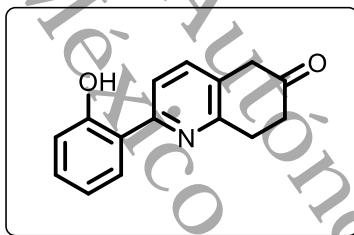
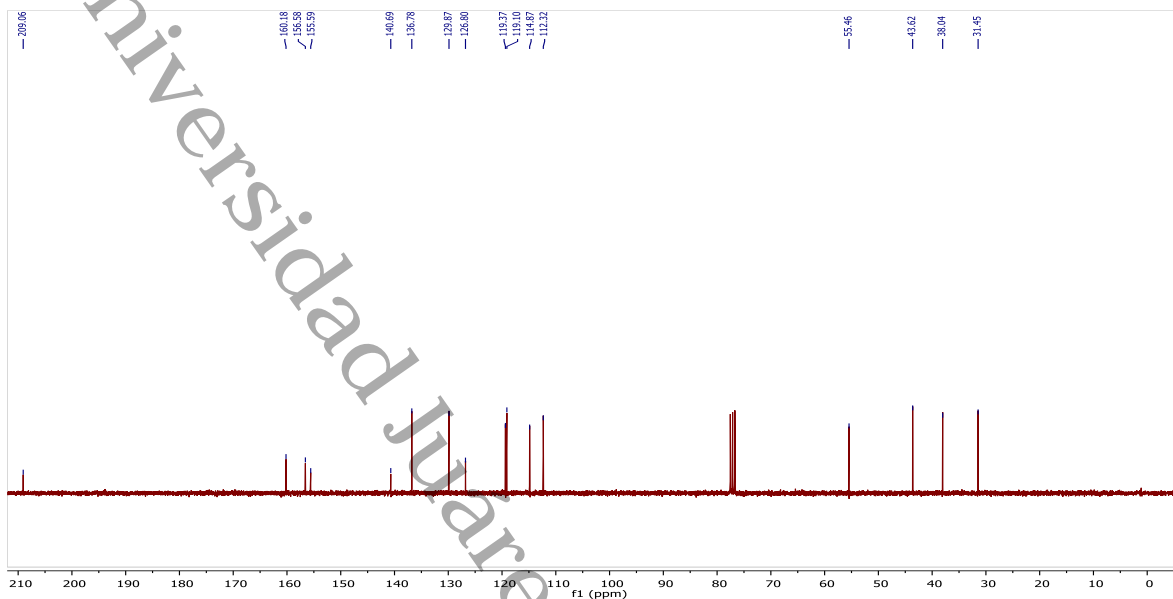


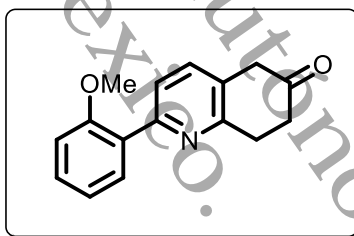
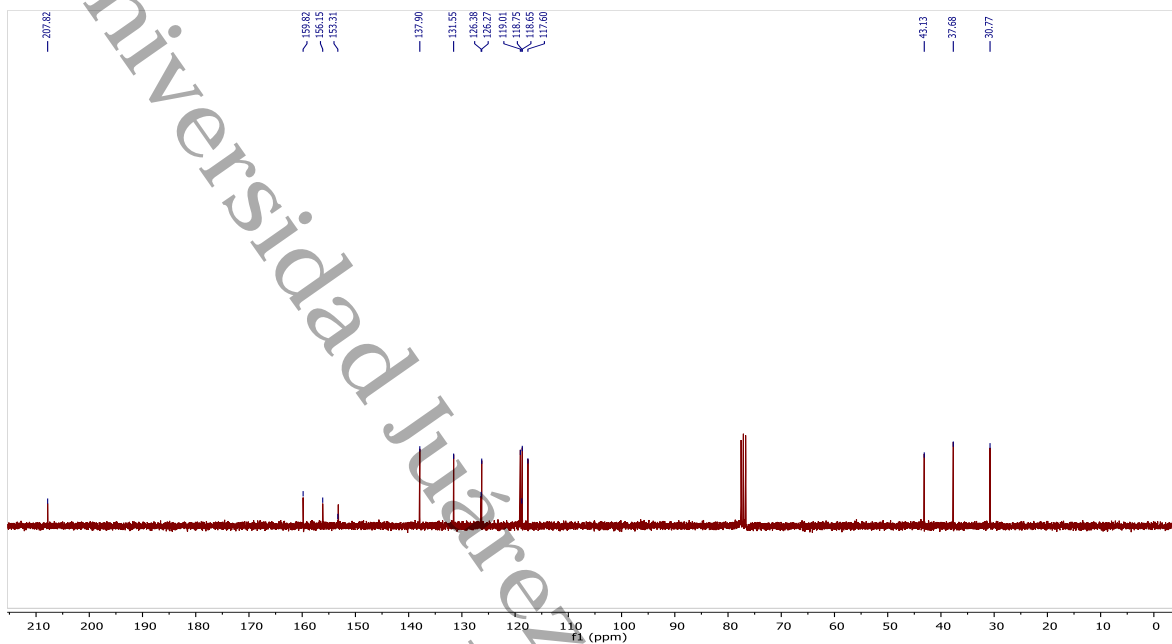


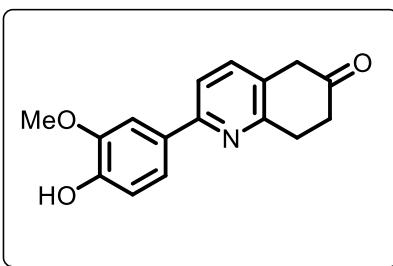
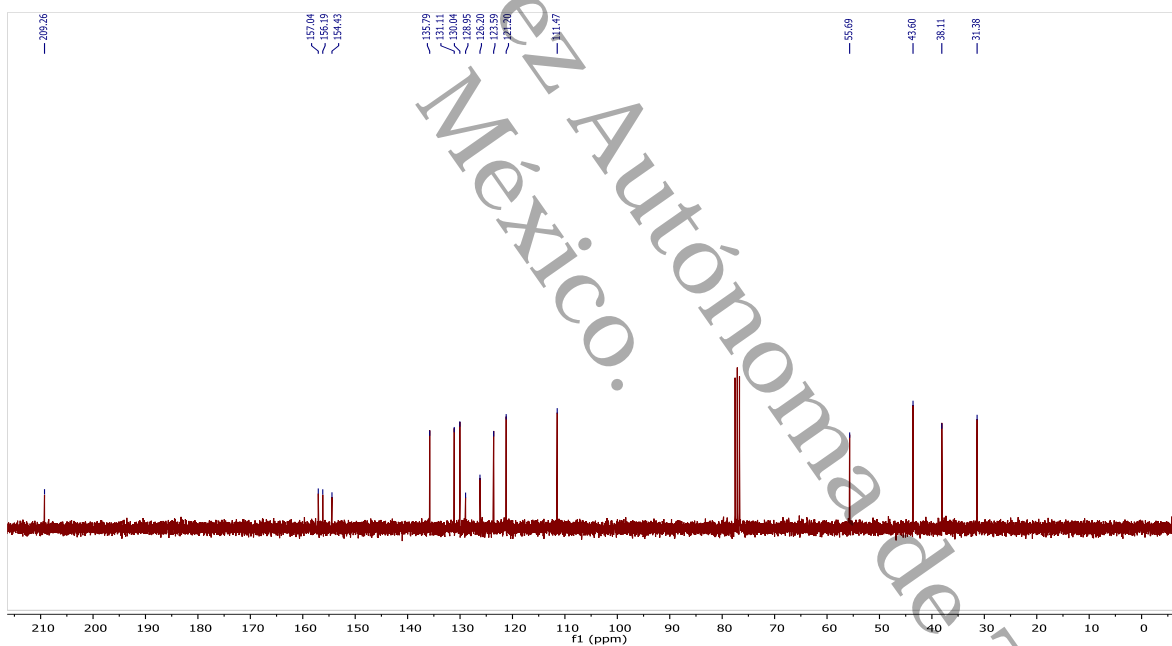
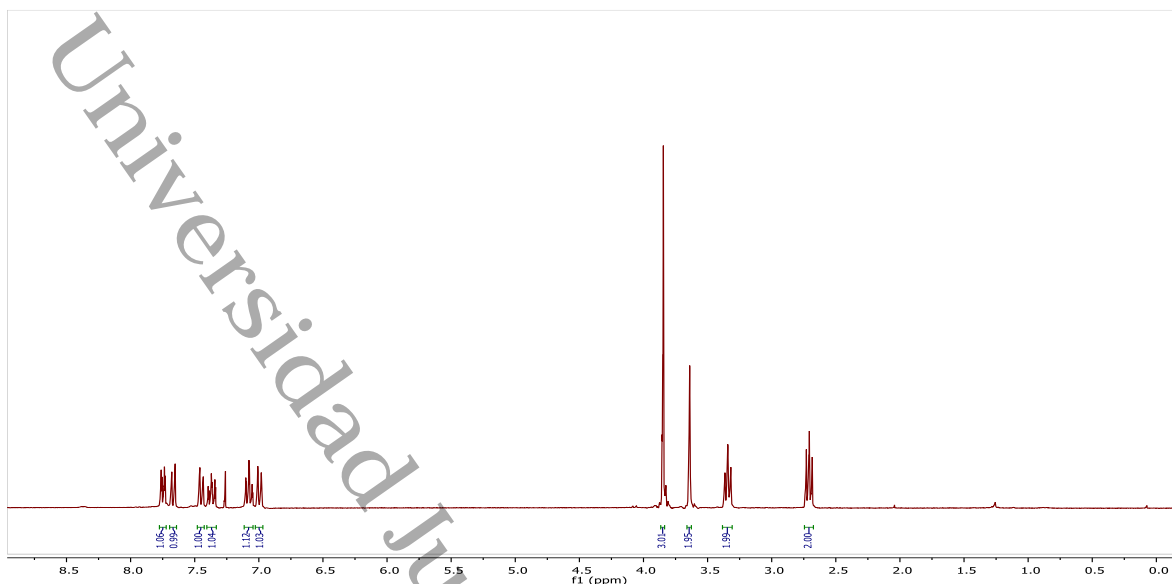


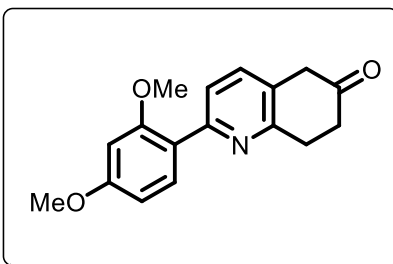
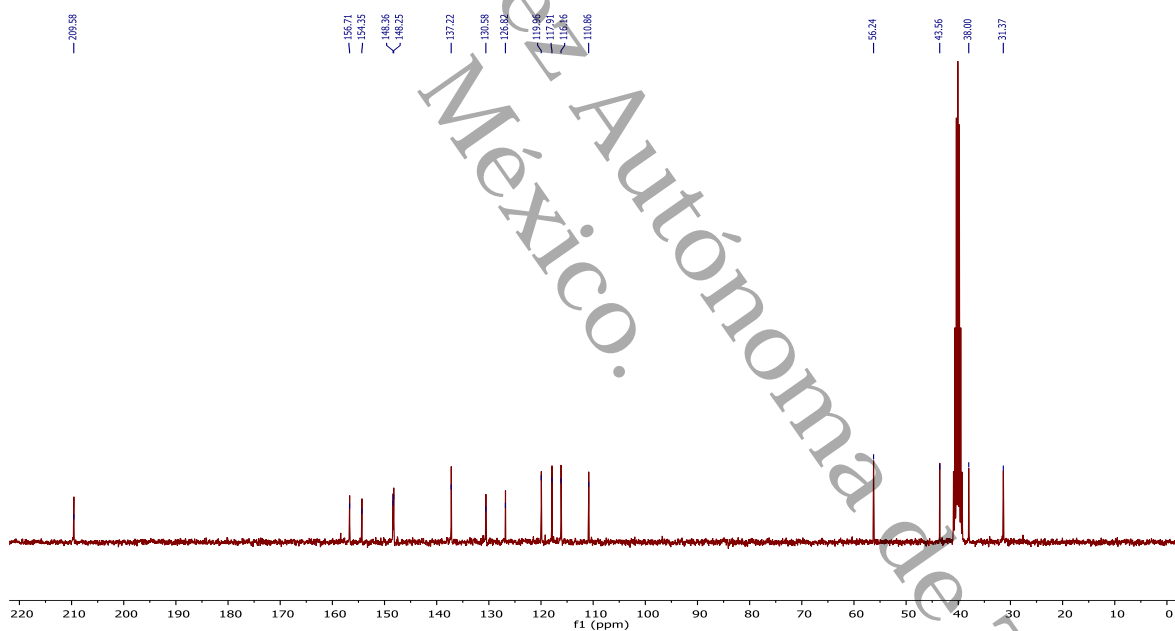
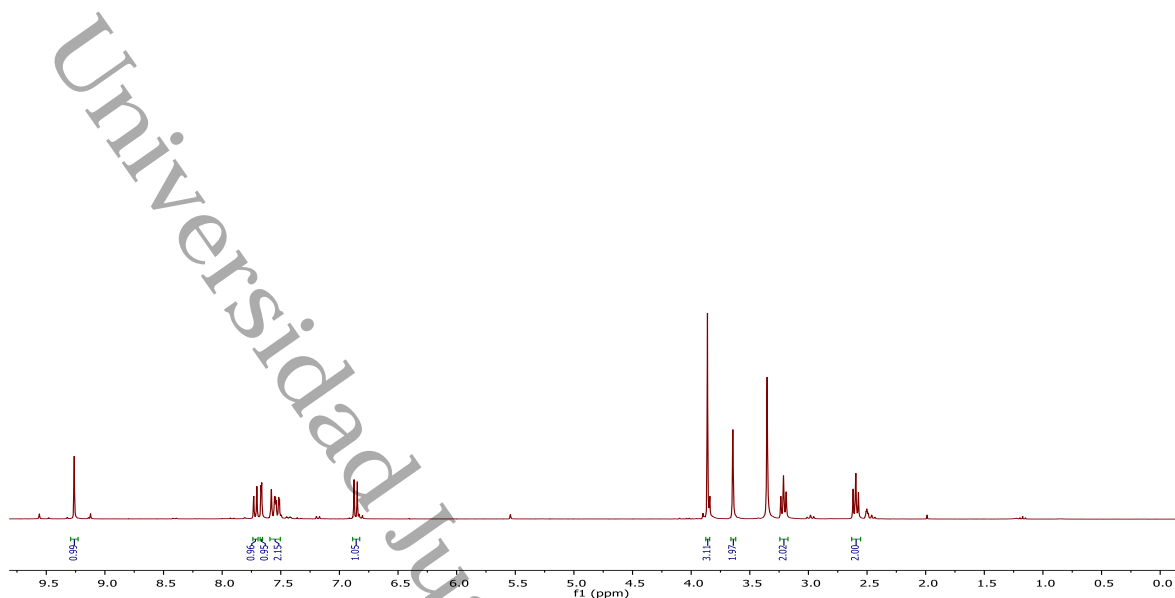


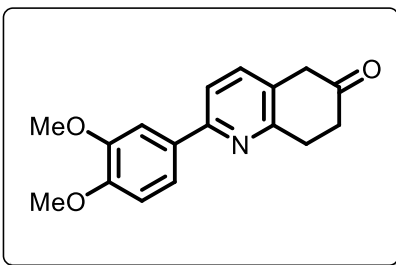
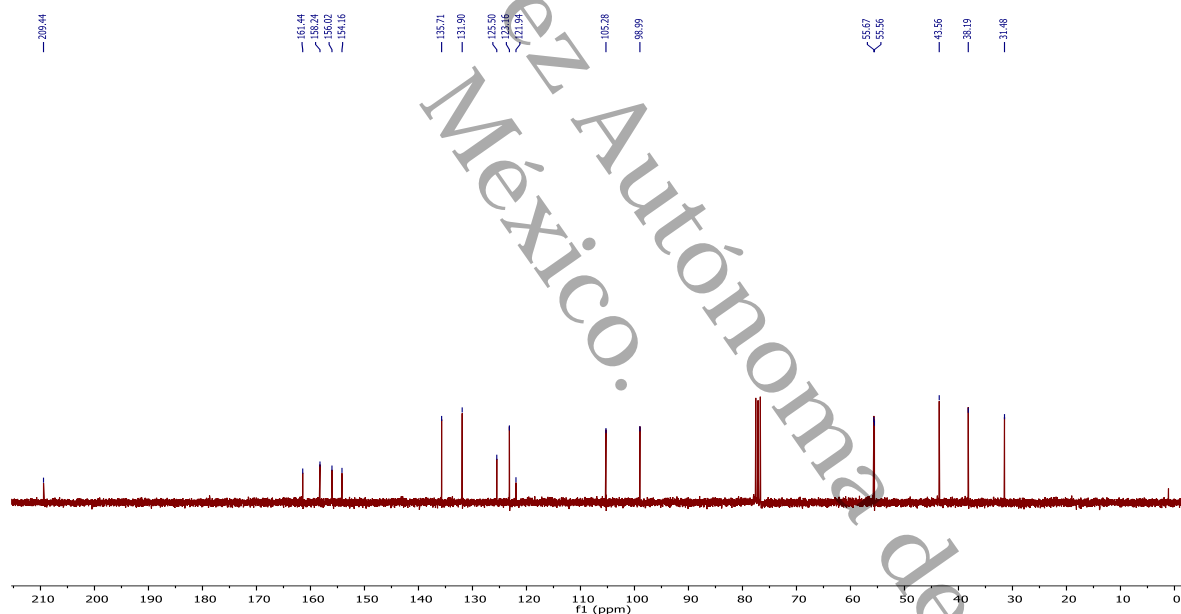
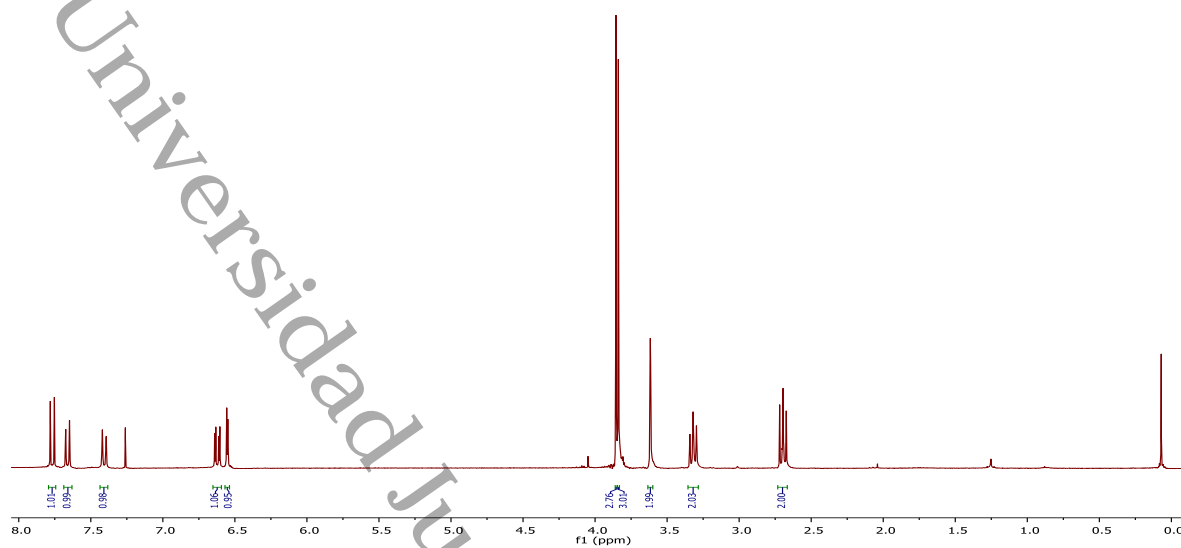


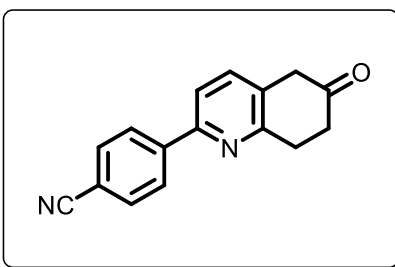
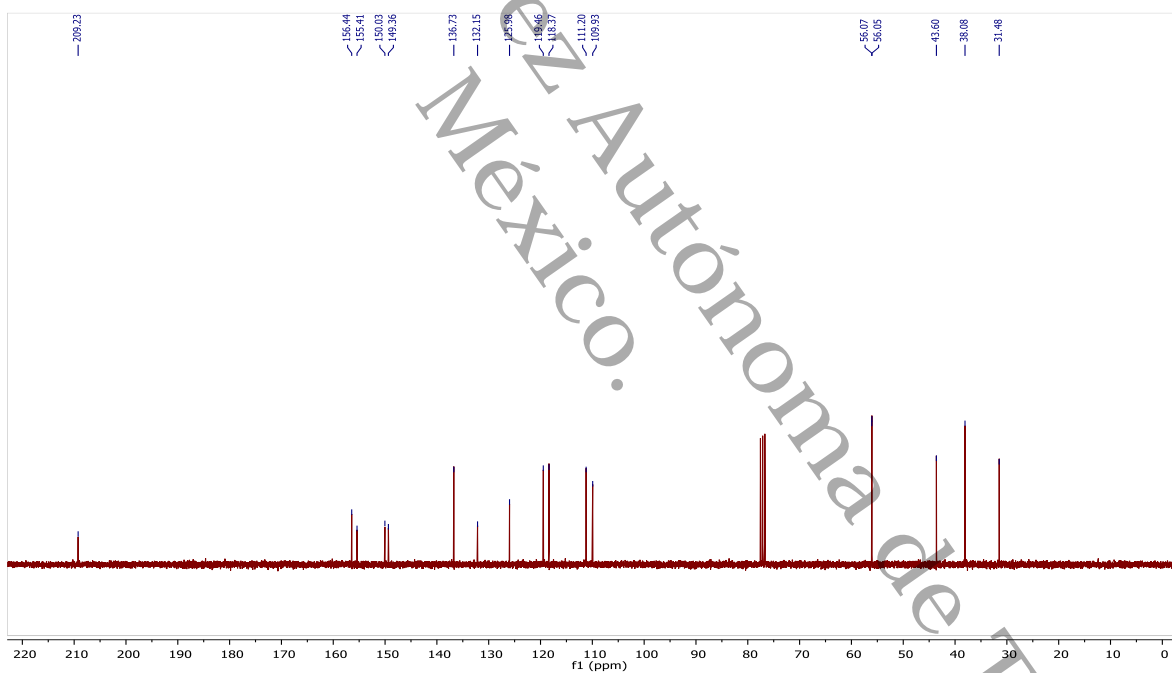
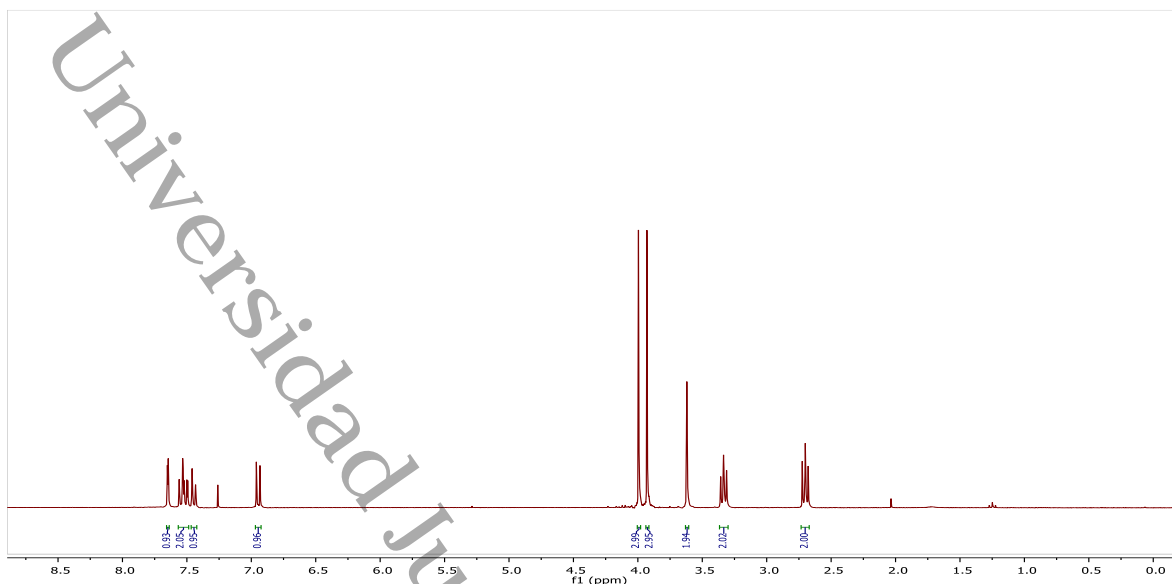


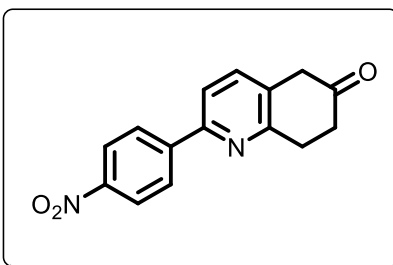
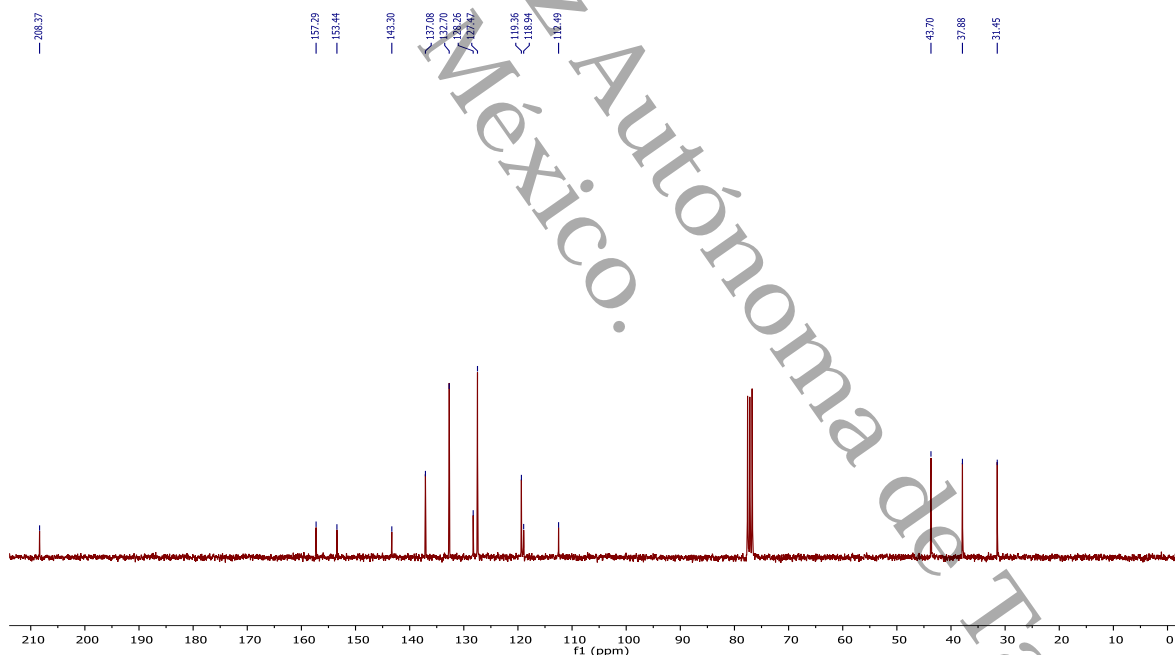
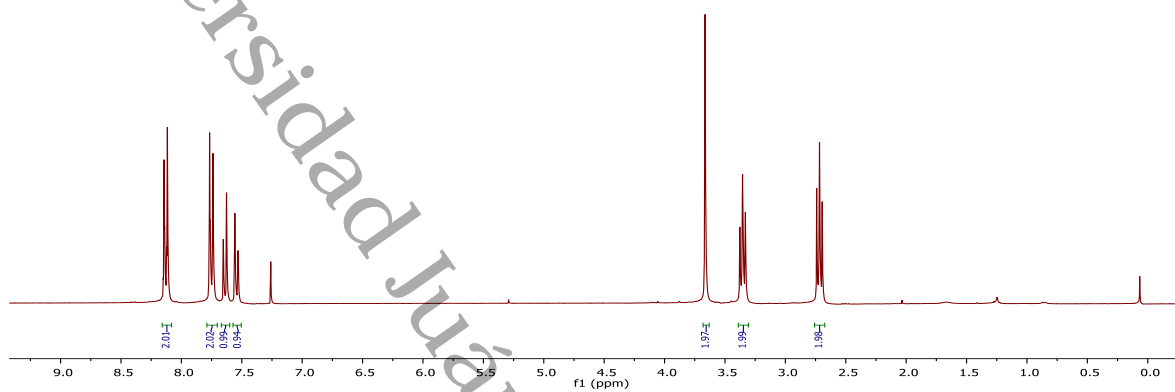


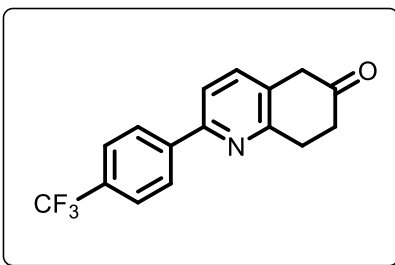
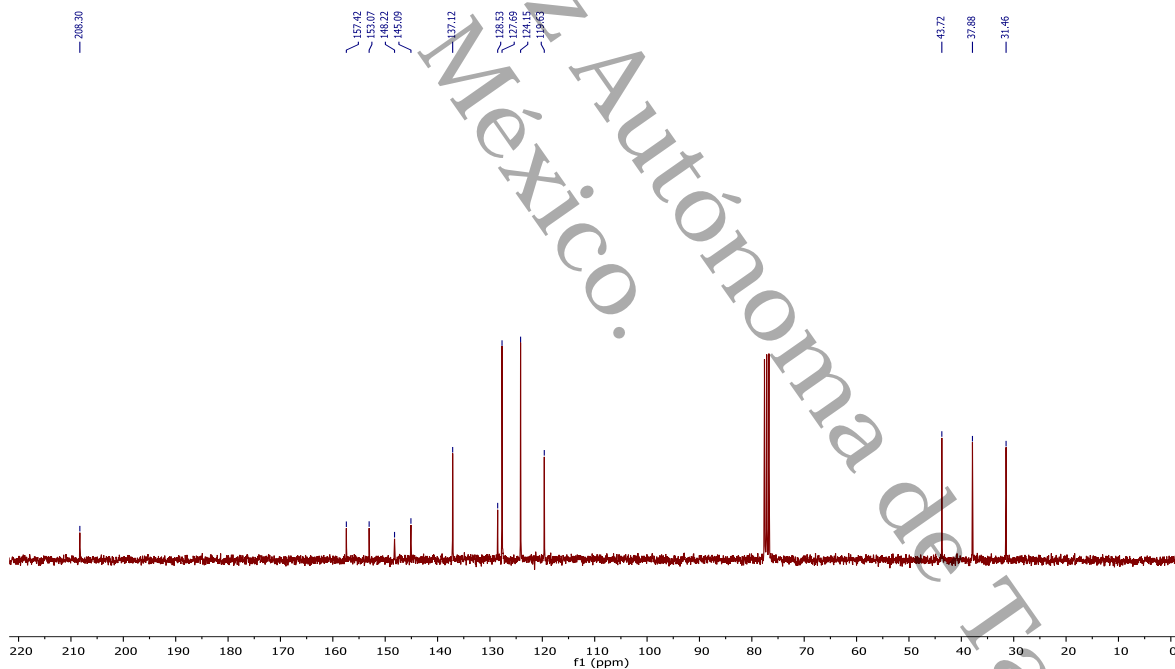
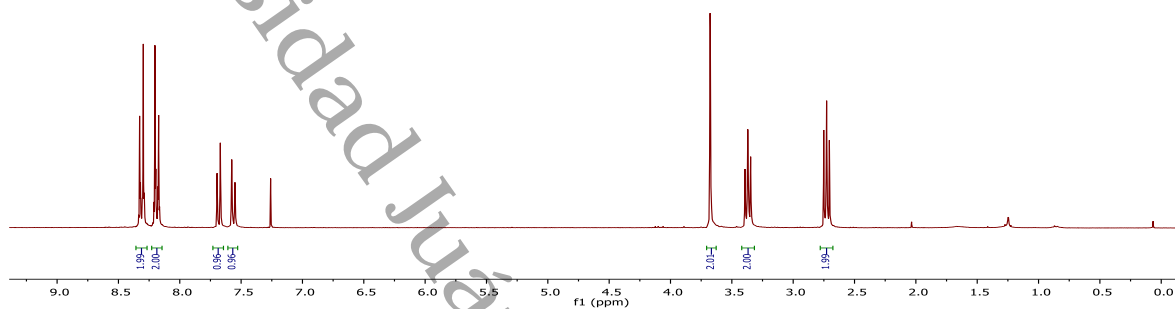


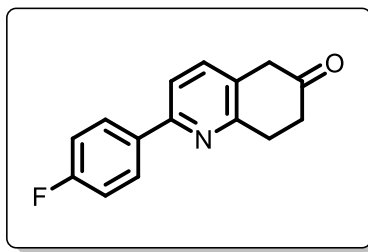
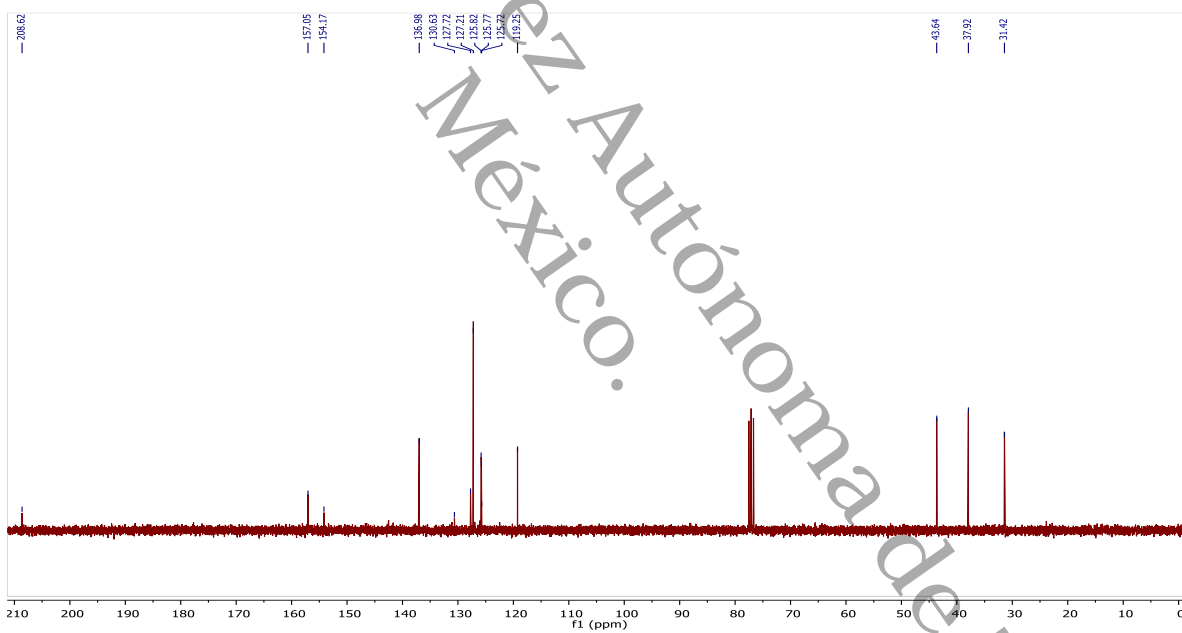
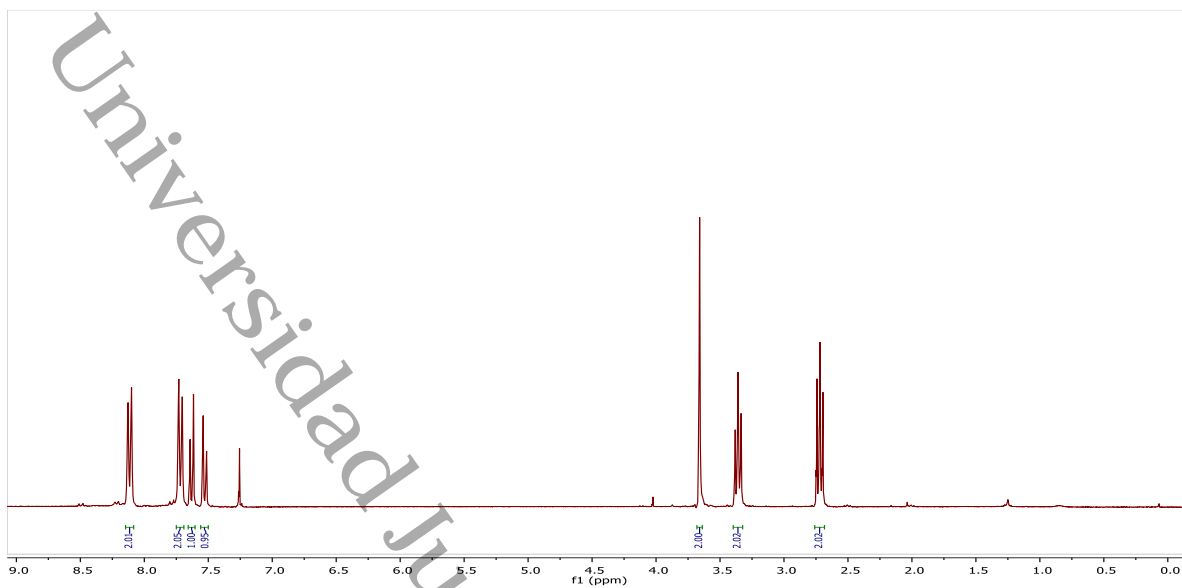




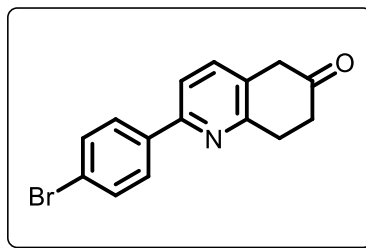
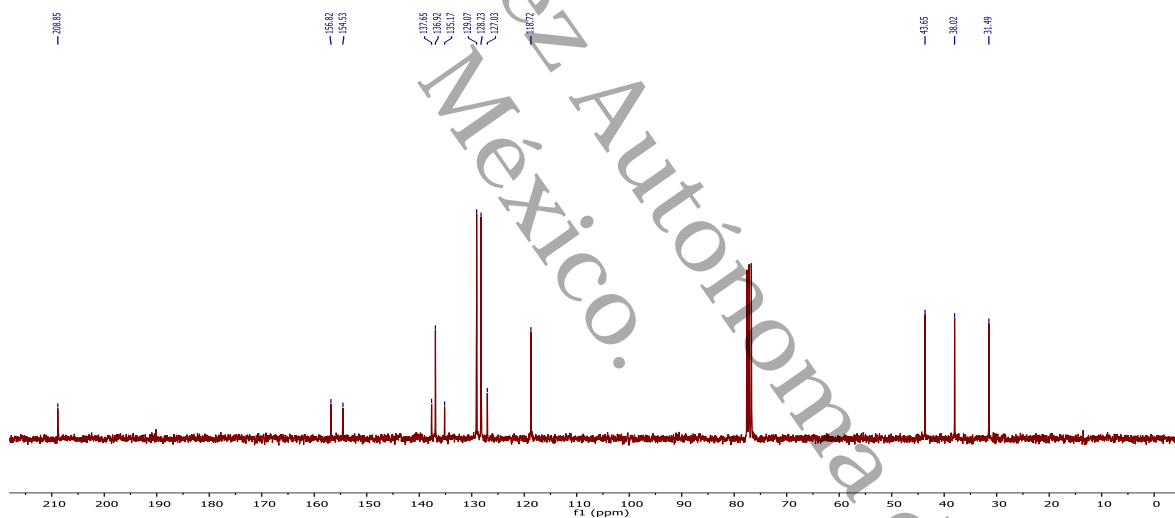
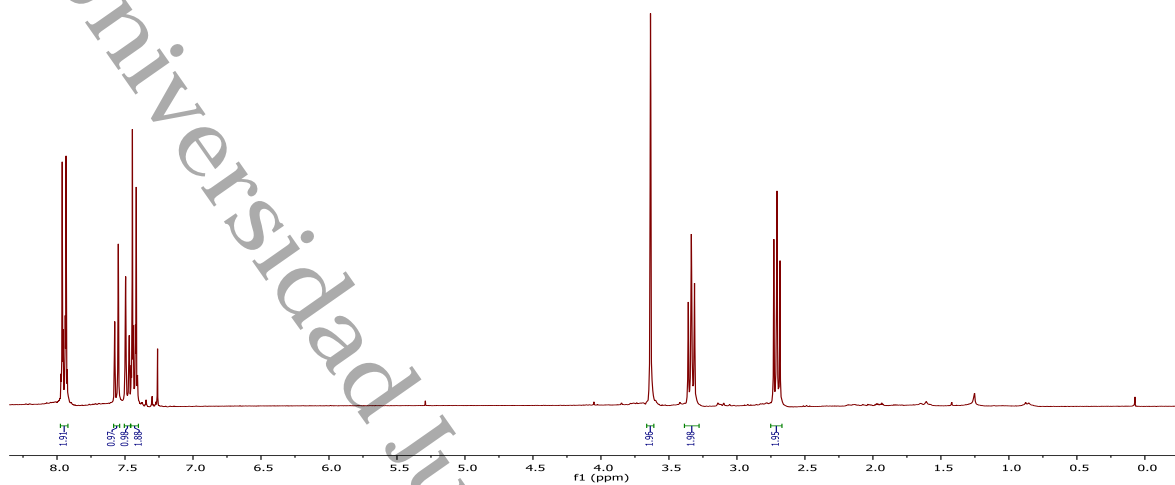




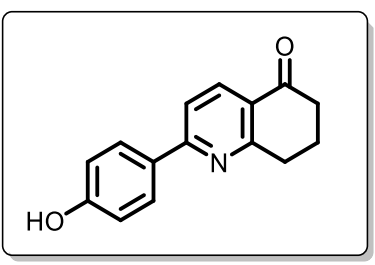
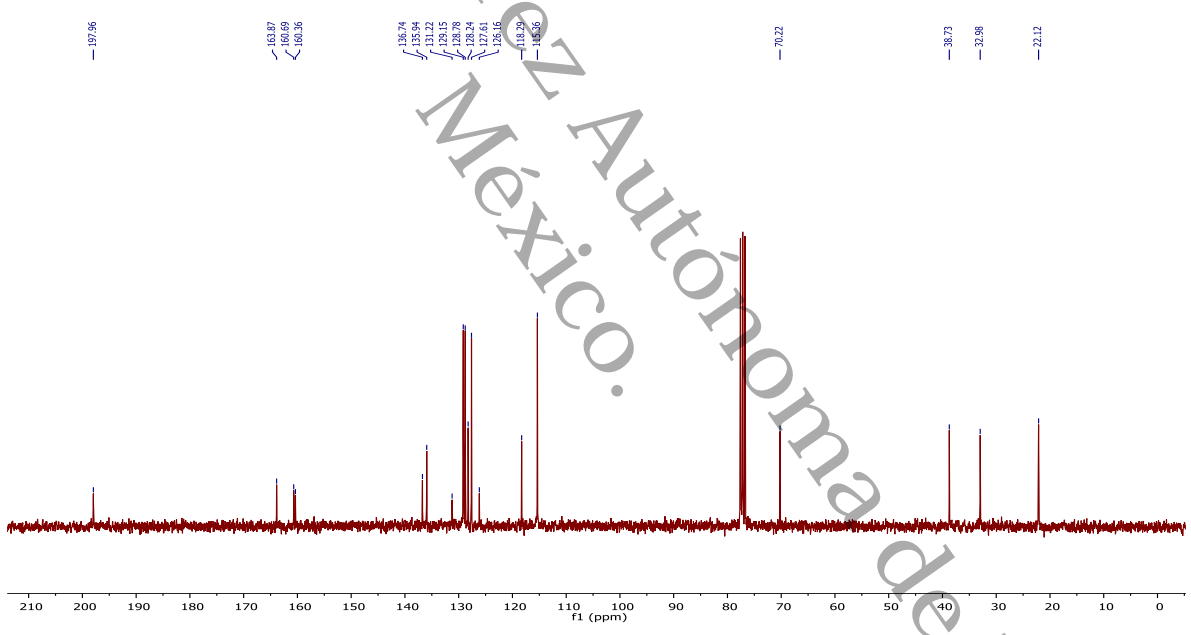
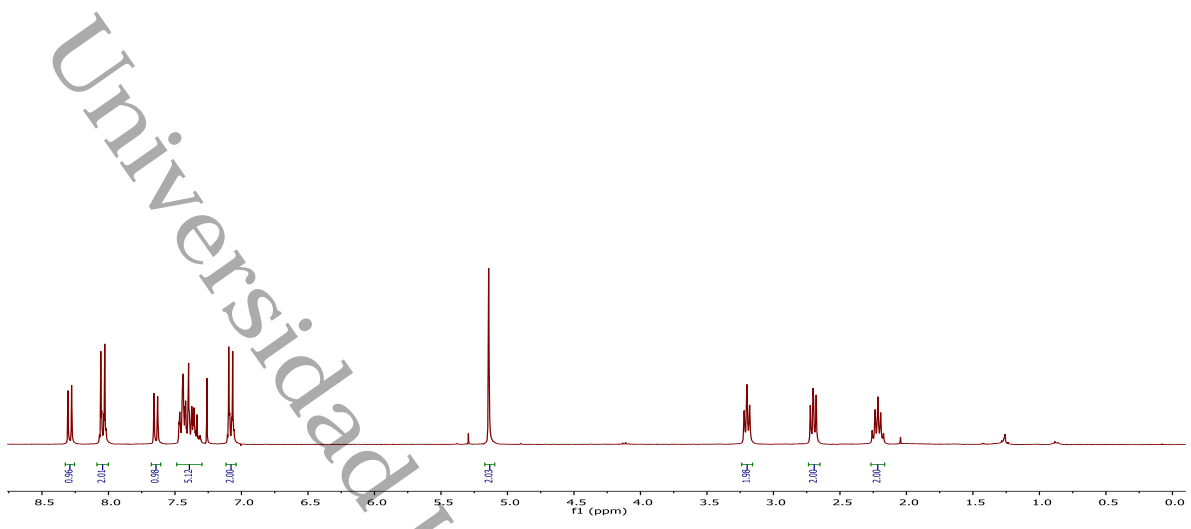


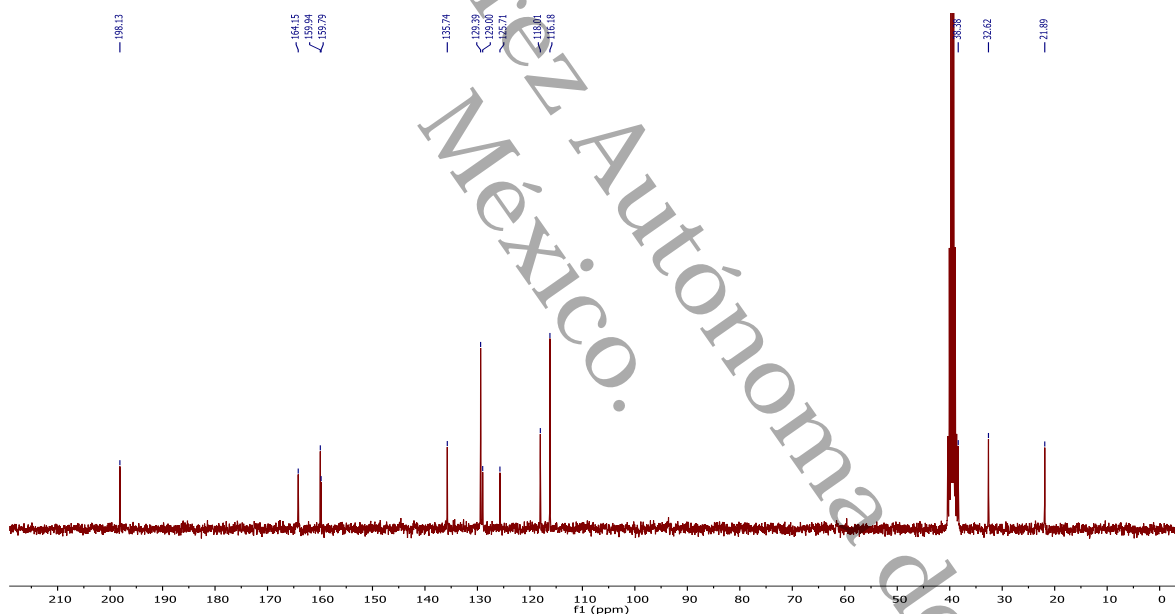
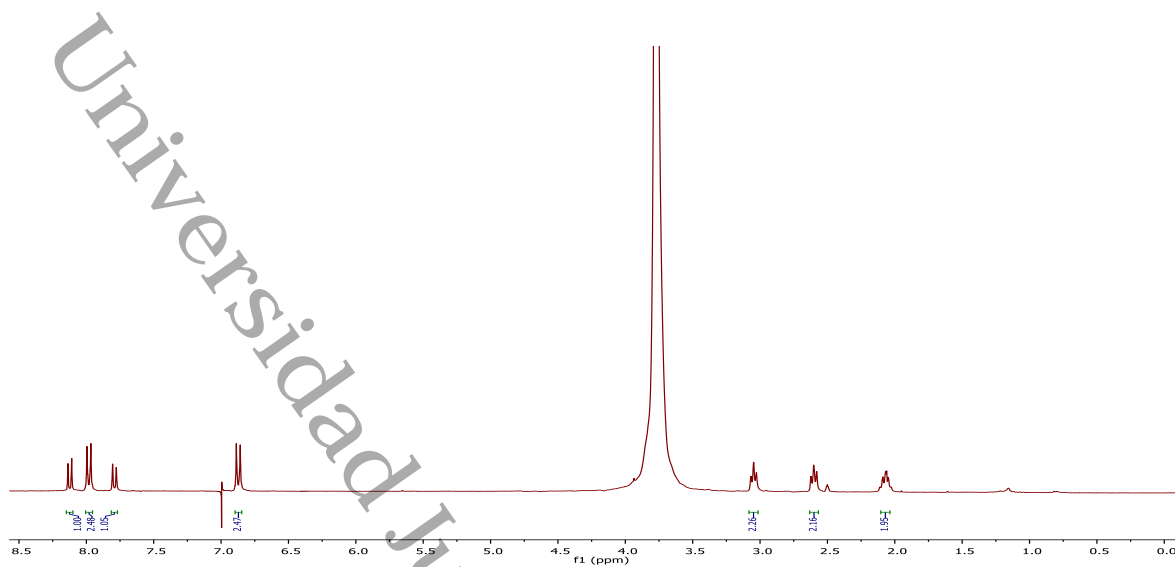












# Diego Díaz Bautista.pdf

 Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

## Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::3117:579101802

Fecha de entrega

15 abr 2026, 6:32 p.m. GMT-6

Fecha de descarga

15 abr 2026, 6:42 p.m. GMT-6

Nombre del archivo

Diego Díaz Bautista.pdf

Tamaño del archivo

10.5 MB

166 páginas

27.135 palabras

141.912 caracteres




# 12% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

## Filtrado desde el informe


- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 15 palabras)
- ▶ Abstract

## Fuentes principales

- 4%  Fuentes de Internet
- 11%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

## Marcas de integridad

### N.º de alerta de integridad para revisión

-  **Caracteres reemplazados**  
225 caracteres sospechosos en N.º de páginas  
Las letras son intercambiadas por caracteres similares de otro alfabeto.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

## Fuentes principales

- 4% Fuentes de Internet
- 11% Publicaciones
- 0% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

## Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Publicación	Diego Díaz Bautista, Ever A. Blé González, Rosa María Chávez Santos, María Teres...	11%
2	Trabajos entregados	Universidad Juárez Autónoma de Tabasco on 2025-09-11	<1%
3	Publicación	Ling Jiang, Kun He, Weikun Zeng, Zhi Qiao, Xizhong Song, Kaixiu Luo, Jingbo Chen...	<1%
4	Internet	patents.justia.com	<1%
5	Internet	hdl.handle.net	<1%