



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TETRAHIDROQUINOLINAS DE INTERÉS
BIOLÓGICO COMO POSIBLE TRATAMIENTO
DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Autor: Javier Alfonso Molina Bermejo

Tutor: María Pilar López-Alvarado

Gutiérrez Convocatoria: Junio 2018

I. ÍNDICE

Resumen	3
Introducción	3
Objetivos	7
Metodología	7
Resultados y Discusión	8
Parte Experimental	16
Conclusiones	18
Bibliografía	19

I. RESUMEN

El descubrimiento de nuevos fármacos basados en heterociclos nitrogenados es un campo de investigación de gran relevancia. Las tetrahydroquinolinas son un foco de principal interés por estar presentes en una gran variedad de productos naturales y de síntesis con potentes actividades farmacológicas, lo que hace que esta estructura presente un particular interés biológico.

La reacción de Povarov entre una imina aromática y una N,N-dimetilhidrazona se presenta como un método rápido y eficaz para la síntesis de tetrahydroquinolinas para su transformación en compuestos de posible interés biológico. Algunos derivados de tetrahydroquinolinas estudiados poseen cierta relación estructural con compuestos con posible actividad frente a enfermedades neurodegenerativas, como es la Enfermedad de Alzheimer.

II. INTRODUCCIÓN

La enfermedad del Alzheimer

El difícil tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas se debe principalmente a su naturaleza multifactorial y a su difícil diagnóstico, que hacen de ellas uno de los campos más complicados para el descubrimiento de fármacos. En este caso, los fármacos convencionales no bastan para su tratamiento, ya que están dirigidos a una sola diana. Los *ligandos dirigidos a múltiples dianas* (MTDL) pueden definirse como compuestos diseñados para que modulen al menos dos dianas diferentes y representan un nuevo paradigma en el descubrimiento de fármacos, especialmente prometedor en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

La enfermedad del Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa cuya etiología es multifactorial, aunque se ha podido demostrar cierta relación con el envejecimiento y con algunas mutaciones genéticas. Los síntomas de la EA están relacionados con el declive cognitivo progresivo, observándose cambios conductuales, deterioro de la memoria y el movimiento y dificultades de comunicación. Afectando actualmente a 44 millones de personas (1), la peculiaridad de la EA no solo radica en la dificultad de tratamiento, sino también en el diagnóstico, normalmente tardío y confirmado *post-mortem*.

El desarrollo etiopatogénico de la enfermedad se basa en la formación de placas seniles amiloides y ovillos neurofibrilares. Por un lado, el plegamiento anómalo del péptido beta amiloide, en concreto del A β 1-42 causa la formación de agregados neurotóxicos, llamadas **placas amiloideas** (2). El péptido beta amiloide se origina a partir de la proteína precursora amiloide (APP) por parte de las secretasas β y γ , que producen un fragmento soluble y generan agregados de péptido con actividad neutrófica. Mediante la acción de ciertas metaloproteasas como la MMP-2 y la MMP-9 (3) se contrarresta la formación agregados de péptido beta amiloide, sin embargo, la actividad estas enzimas se encuentra alterada en la EA (4).

Las neuronas sanas poseen una estructura interna llamada microtúbulos y una **proteína, tau**, que los estabiliza. La estabilización de la célula se ve impedida cuando ésta se hiperfosforila, formándose los llamados ovillos neurofibrilares, secuestrando la proteína *tau* no fosforilada y bloqueando la expulsión del péptido beta amiloide. Consecuentemente, se produce una acumulación de sustancias neurotóxicas en el interior celular a través de este sistema de retroalimentación. Además, se ha demostrado la relación existente entre disfunción mitocondrial en las neuronas y desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

Por otro lado, las funciones biológicas de la mitocondria, entre ellas el transporte de calcio, la muerte celular programada y la formación de ATP, son clave para el mantenimiento de la vida. Por ello, disfunciones a nivel mitocondrial pueden producir fallos en la cadena de transporte de electrones, aumentando consecuentemente la generación de **especies reactivas de oxígeno (ROS)**, y dando lugar a toxicidad a nivel celular (5). Todo ello, conlleva a la muerte celular y afecta especialmente a neuronas colinérgicas.

Este descenso de la **transmisión colinérgica** característico de la EA produce alteraciones en la memoria. Para contrarrestar el descenso de los niveles de acetilcolina, se emplean fármacos como la *tacrina* y el *donepezilo*, inhibidores de la acetilcolinesterasa y butilcolinesterasa,

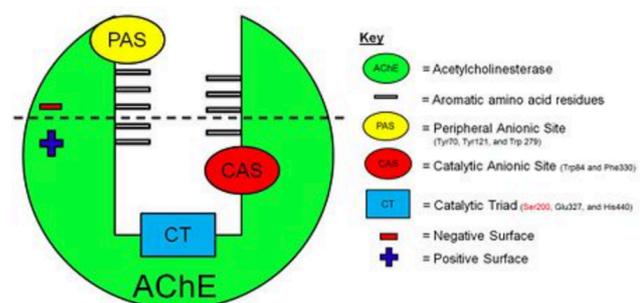


Figura 1: Esquema de AChE

enzimas que degradan la acetilcolina en la sinapsis neuronal. Ambas enzimas, presentan un 65% (6) de similitud en su secuencia, y se componen de una triada catalítica de serina-histidina-glutamato, un bolsillo hidrofóbico, una zona de unión aniónica y una zona de reconocimiento

aromático (7). Aparte de los inhibidores de AChE, los otros grupos principales para el **tratamiento** y prevención de la EA son:

- Antagonistas de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) como la *memantina* aprobado para el tratamiento del Alzheimer moderado y severo por actuación sobre las sinapsis glutamatérgicas.
- Antioxidantes, como la curcumina, las vitaminas C y E y el ácido α -lipoico, que evitan el daño oxidativo causado por las especies reactivas de oxígeno, ROS (8).

Receptor nicotínico.

Localizado en una gran variedad de tejidos en el organismo, el receptor nicotínico está formado por cinco subunidades, con hasta 12 subunidades diferentes (9). Ciertos tipos de receptores nicotínicos, como el $\alpha 7$ y el $\alpha 4\beta 2$ están relacionados con la memoria y el aprendizaje. En concreto, el receptor nicotínico $\alpha 7$ es una posible diana para el tratamiento de algunas enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (10). Debido a la unión de ligandos alostéricos, entre ellos ciertos derivados de tetrahydroquinolina, se podría potenciar la activación del receptor mediada por acetilcolina.

Síntesis de tetrahydroquinolinas

Hay diversos ejemplos de tetrahydroquinolinas empleadas en terapéutica como antifúngicos, antitripanosomales (Figura 2?), moduladores de canales iónicos y receptores hormonales. Actualmente, se encuentran en desarrollo diversos antiretrovirales, antitumorales y posibles agentes antineurodegenerativos basados en la estructura de la tetrahydroquinolina. Las quinolinas también gozan de gran popularidad en otros frentes terapéuticos, como pueden ser el antibacteriano, con las fluoroquinolonas como su máximo representante, actuando como inhibidores de la ADN girasa bacteriana. Por otro lado, el Ivacaftor, o Kalydeco como nombre comercial, utilizado para el tratamiento de la fibrosis quística en los pacientes con mutación del gen CFTR, presenta estructura de quinolona (11).

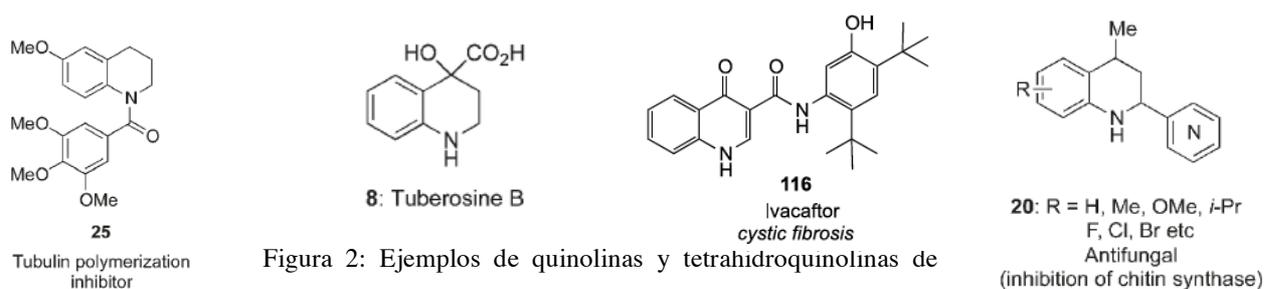
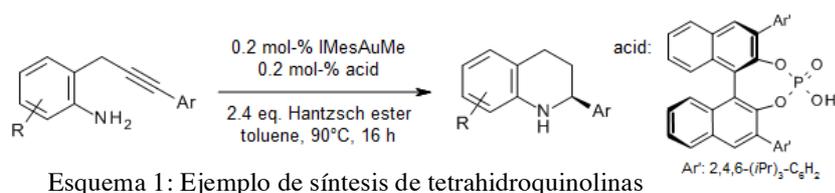


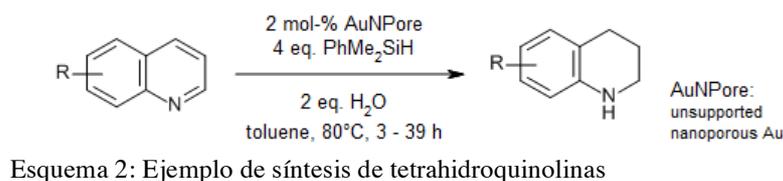
Figura 2: Ejemplos de quinolinas y tetrahydroquinolinas de interés biológico

La síntesis del anillo de tetrahydroquinolina está ampliamente recogida en la bibliografía. Las principales dificultades que presenta son la tendencia a la aromatización al sistema plano de quinolina y el control de la configuración de los estereocentros que se generan en las posiciones 2-4 del anillo nitrogenado. Algunas de la síntesis de este anillo se muestran a continuación:

- 1) La síntesis enantioselectiva de tetrahydroquinolinas mediante hidroaminación con el uso de un catalizador de oro se presenta como una buena forma de obtención de estos compuestos con altos rendimientos (12).



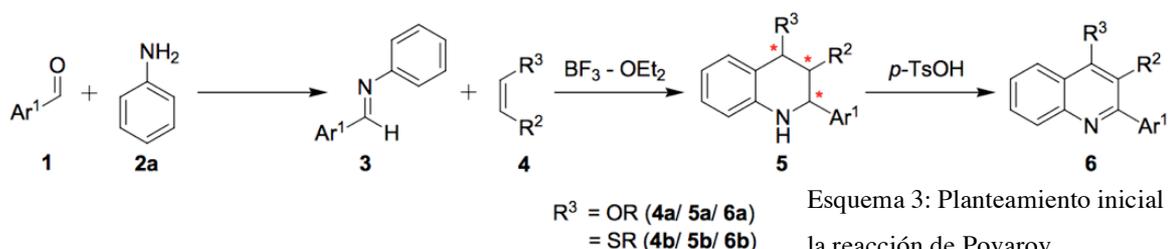
- 2) El uso de oro nanoporoso (AuNPore) como catalizador permite una alta eficiencia en la hidrogenación del anillo nitrogenado de la quinolina, formando 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (13).



- 3) Las reacciones tipo Diels-Alder, entre ellas la reacción de Povarov permiten la síntesis enantioselectiva de tetrahydroquinolinas.

La reacción de Povarov

La reacción de Povarov, propuesta por L.S. Povarov en 1963, supuso un gran avance en la síntesis de tetrahydroquinolinas, dando lugar a rendimientos nunca antes vistos en otras rutas planteadas para este tipo de compuestos. En los 90, se produjeron nuevos avances en la reacción que supusieron un despertar en el interés hacia la misma (14).



Originalmente, la reacción de Povarov se presentó como una reacción multicomponente entre un aldehído aromático, una arilamina y un vinil éter o tioéter, en presencia de BF_3/OEt_2 como catalizador. El uso del tercer componente se extendió en 1993 a diversos alquenos gracias a la aportación de Narasaka. Posteriormente en 1995, Kobayashi aumentó la eficiencia de la reacción mediante el uso de triflatos de lantánidos, utilizándose finalmente los cloruros de lantánidos. Diversas revisiones de la reacción extienden su uso para dar una gran variedad de compuestos de interés biológico basados en la estructura de la tetrahydroquinolina.

Aunque la reacción se pueda desarrollar “in one pot”, una reacción multicomponente, se realiza en muchos casos en dos pasos, haciendo reaccionar primero la arilamina con el aldehído aromático y posteriormente con un tercer componente, ocurriendo una reacción de cicloadición 4+2 (15). Los altos rendimientos, la elevada estereoselectividad y la posibilidad de realizar esta reacción en un solo paso la sitúan como una forma idónea para la síntesis de tetrahydroquinolinas. Utilizando las tetrahydroquinolinas obtenidas a través de este proceso, se pueden obtener compuestos de interés biológico.

III. OBJETIVOS

Realizar una revisión de los principales compuestos de interés biológico obtenidos a partir de la reacción de Povarov, los productos de partida y condiciones utilizados para la misma y los rendimientos resultantes.

IV. METODOLOGÍA

Para realizar el siguiente trabajo de revisión bibliográfica, se han empleado diversas bases de datos internacionales de carácter científico, como *PubMed*, *Science Direct* o *Google Académico*. Además, para la revisión de tesis doctorales se ha utilizado el *catálogo CISNE*, perteneciente a la Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid.

Aparte de las fuentes de revisión bibliográfica, he realizado una estancia en el Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas en la U. D. de Química Orgánica y Farmacéutica de la Universidad Complutense de Madrid financiada por una Beca de Colaboración de la UCM. En este tiempo, he llevado a cabo estudios sintéticos y analíticos relacionados a la reacción de Povarov, basados en la síntesis y purificación de productos de partida para la posterior utilización de los mismos en el grupo de investigación.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Nuevos agonistas de los receptores nicotínicos con posible actividad neuroprotectora.

La **citisina** es un agonista ganglionar con alta afinidad por el receptor nicotínico que presenta en su estructura un sistema de 2,6-metanobenzo[1,4]diazocina. Este alcaloide quinolizidínico se ha comercializado en algunos países para deshabituarse del tabaquismo y es un agonista de los receptores nicotínicos involucrados en la vía colinérgica antiinflamatoria (16), por lo que se puede pensar que estos derivados puedan actuar reduciendo el daño oxidativo.

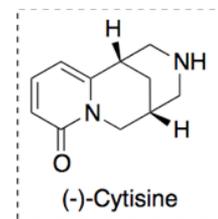


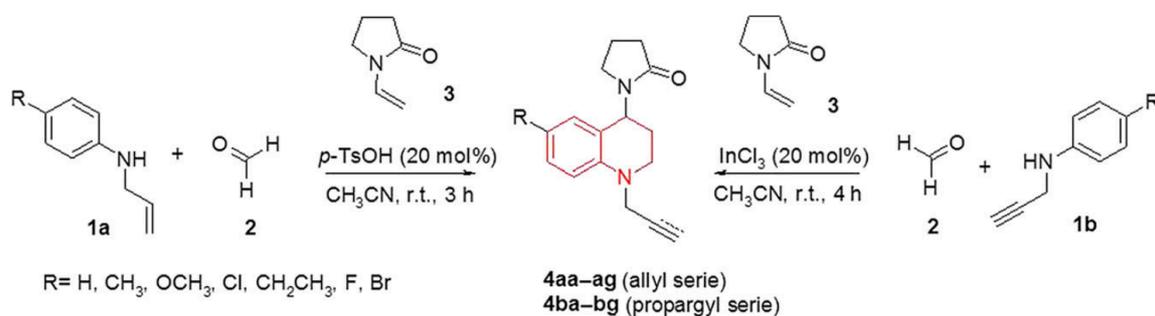
Figura 3

Esta molécula, como otras que presentan un núcleo diazabíclico, poseen actividad nicotínica debido a su similitud estructural con la acetilcolina, su ligando endógeno. La presencia de un nitrógeno básico que interacciona con el sitio de unión de la colina y los enlaces por puentes de hidrógeno que se pueden establecer con el nitrógeno correspondiente al núcleo de quinolizina pueden ser los causantes de la actividad. Además, la existencia de una estructura saturada permite el plegamiento de la molécula, facilitando que la distancia entre ambos nitrógenos sea la adecuada para la unión al receptor nicotínico.

Se han llevado a cabo ensayos de algunos análogos de citisina con estructura de tetrahydroquinolina frente a modelos de neurotoxicidad, entre ellos la rotenona, oligomicina A y ácido okadaico, pero, aparte de la actividad en receptores nicotínicos, su mecanismo de acción de no está comprobado del todo. La rotenona y la oligomicina A son moléculas que bloquean los complejos I y V respectivamente de la cadena de transporte de electrones, inhibiendo la síntesis de ATP y causando estrés oxidativo, representando uno de los modelos de evaluación de las moléculas con actividad antioxidante.

La utilización de análogos diazabíclicos de tetrahydroquinolina en ensayos frente a mezclas de rotenona y oligomicina A dio resultados de hasta un 50% de reducción en el daño oxidativo producido por éstas, teniendo también estos compuestos actividad de bloqueo de la citisina. La actividad del ácido okadaico como inhibidor de las proteín-fosfatasa PP2A y PP1 lo sitúa en el punto de mira como posible agente en la neurodegeneración, causando la hiperfosforilación de la proteína *tau* y por ello toxicidad neuronal. La posible actividad de estos derivados de tetrahydroquinolina frente a la acción del ácido okadaico amplían su posible uso como neuroprotectores.

Estudios recientes muestran la actividad de derivados de *N*-alil/propargil tetrahidroquinolinas inhibiendo la acetil y butil colinesterasas (17), que como se puede observar en el esquema 18, se pueden sintetizar empleando una reacción de Povarov.



Esquema 4: Síntesis de tetrahidroquinolinas con posible actividad como inhibidores de AChE/BChE

Ensayos con soluciones de AChE/BChE de *Electrophorus electricus* y suero bovino fueron utilizados para la evaluación de la actividad de estos compuestos. Los compuestos con un grupo alilo en el N1 demostraron ser los más activos en cuanto a la inhibición de AChE, obteniendo además una buena actividad como inhibidores de BChE (18).

Por otro lado, se estudiaron a través de estudios de docking las interacciones pi-pi entre los residuos Trp-84 y el Phe-330 de la acetilcolinesterasa con el grupo aromático de la tetrahidroquinolina (Figura 4). En concreto, se estudió la unión mediante docking en la AChE del compuesto con R=F (A en Figura 4), y sobre la BChE el compuesto con R= CH₂CH₃ (B en figura 4). comparando su unión frente a la del ligando de elección huprina. Finalmente, se evaluó que las tetrahidroquinolinas estudiadas presentaron las interacciones necesarias para inhibir la AChE/BChE con los residuos de Trp y Phe.

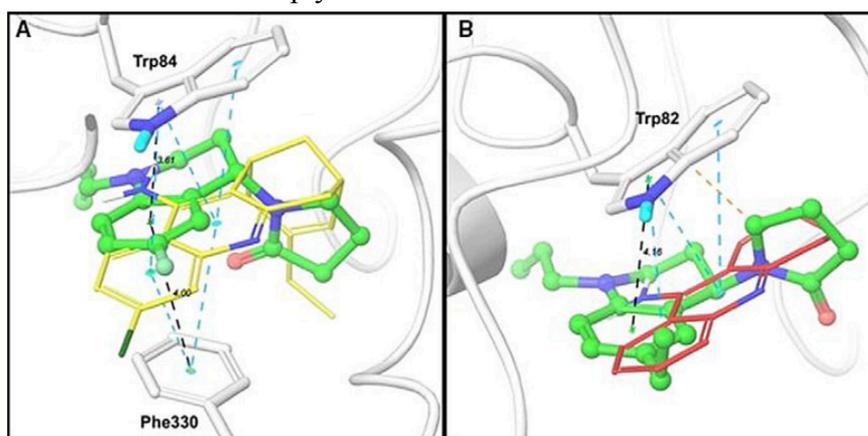


Figura 4

Aparte de las interacciones, con la enzima, los compuestos presentados no inclumplen la regla de Lipinski, y presentaron valores de log P por encima de 2.5, por lo que, en principio, no deberían presentar problemas de paso a través de la barrera hematoencefálica.

Optimización de la síntesis de tetrahydroquinolinas mediante la reacción de Povarov:

La reacción de Povarov estudiada se basa en la cicloadición 4+2 entre una imina, obtenida a partir de la reacción entre una arilamina (como la *p*-anisidina y un derivado del glicoxal) y una dimetilhidrazona. La hidrazona *N,N*-disustituida actúa como dienófilo rico en electrones, actuando la imina como dieno (19). El hecho de que la *N,N*-dimetilhidrazona actúe como dienófilo, y no como dieno, añade interés a la química de la reacción

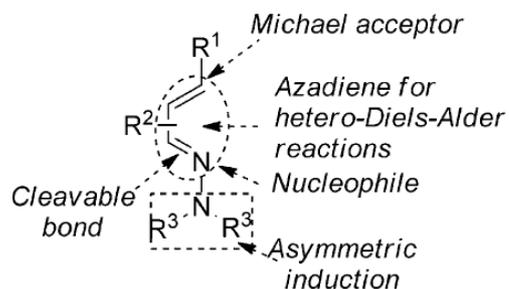
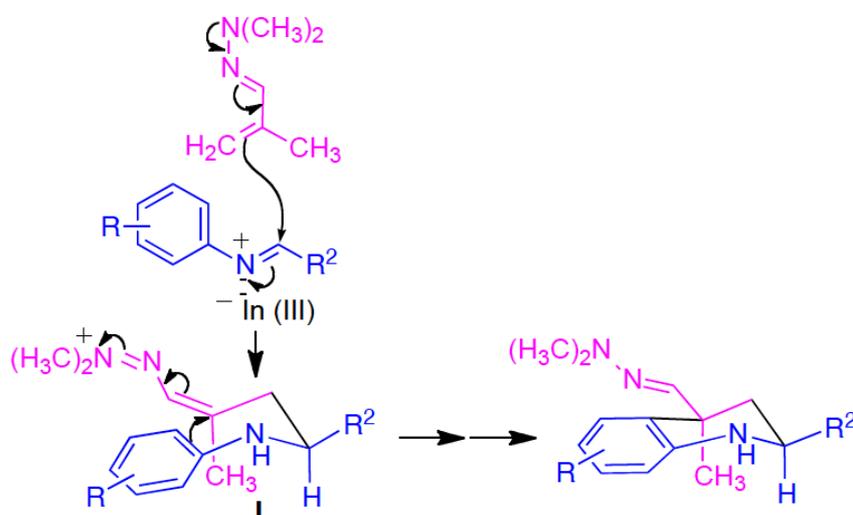


Figura 5



Esquema 5: Mecanismo de la reacción de Povarov

La reacción comienza con un ataque tipo Mannich de la dimetilhidrazona, a la imina de la arilamina. Esta reacción es posible gracias a la coordinación del átomo de nitrógeno de la imina con un ácido de Lewis (20).

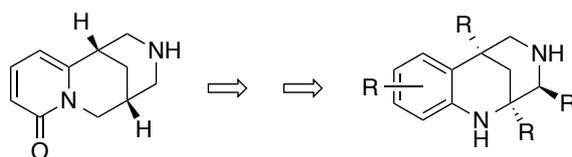
La elección del tricloruro de indio como catalizador se basó en estudios del rendimiento de la reacción de Povarov (Tabla 1). En estos estudios, se comprobó que se obtenía mayor rendimiento del producto mayoritario de la reacción en presencia de triflatos de lantánidos que habían sido introducidos por Kobayashi en 1995.

Entry	Catalyst	Catalyst loading [mol %]	<i>t</i> [h]	3a/4a/5a ^[b]
1	CAN	5	1	28:19:53
2	Sc(OTf) ₃	5	24	33:15:52
3	Sc(OTf) ₃	10	2	51:11:38
4	Yb(OTf) ₃	10	2	48:trace:52
5	Dy(OTf) ₃	10	1	46:16:38
6	Dy(OTf) ₃	10	5	47:12:41
7	KHSO ₄	10	5	28:14:58
8	triphenylphosphonium perchlorate	10	3	33:12:55
9	BF ₃ ·Et ₂ O	10	1	38:15:47
10	InCl ₃	10	2	64:5:31

Tabla 1: Rendimientos obtenidos en ensayos con distintos catalizadores

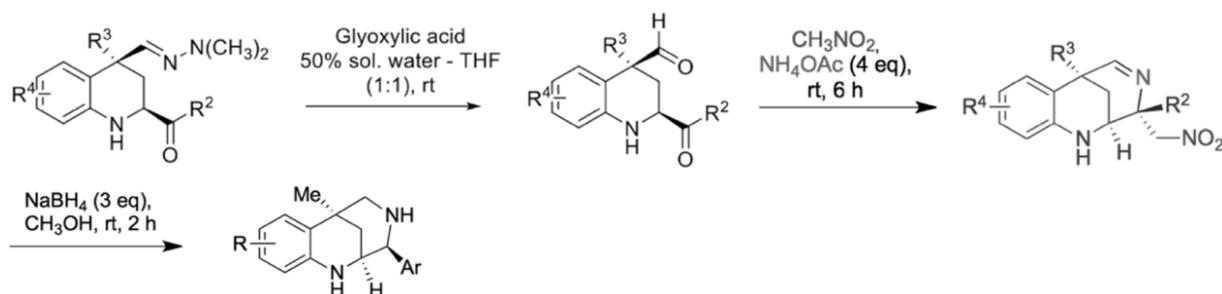
Aplicación de la reacción de Povarov a la síntesis de nuevos agonistas de los receptores nicotínicos.

Basándose en la estructura de la citisina, y observando la importancia biológica del núcleo de 2,6-metanobenzodiazocina como neuroprotector, el grupo de Heterociclos de Interés Biológico de la Facultad de Farmacia de la UCM se ha planteado la síntesis de análogos con estructura de tetrahydroquinolina sustituyendo al anillo de quinolizina.



Esquema 6: Síntesis de análogos de citisina

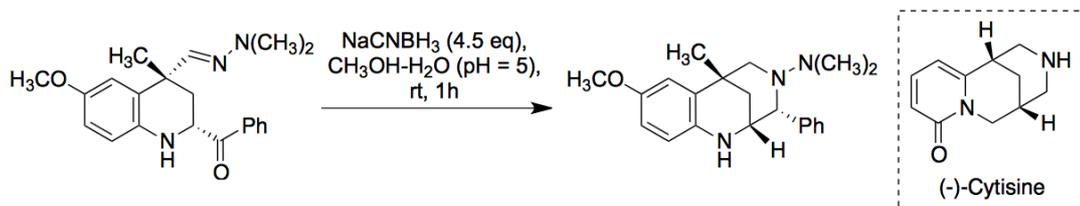
Para la síntesis de este tipo de compuestos se ha planteado el empleo de la reacción de Povarov siguiendo los siguientes esquemas 7 y 8:



Esquema 7: Ruta 1 para la síntesis del núcleo de 2,6-metanobenzodiazocina

Las tetrahydroquinolinas sintetizadas tras la reacción de Povarov presentan dos nuevos estereocentros en posición *cis* uno respecto al otro, en las posiciones 2 y 4 de la tetrahydroquinolina. A continuación, la hidrólisis de la hidrazona en 4 da lugar a la aparición de un segundo grupo carbonilo que posibilita la formación del núcleo de 2,6-metanobenzodiazocina en una reacción multicomponente con nitrometano y acetato amónico.

La liberación de amoníaco del acetato amónico y ataque al aldehído, produce la ciclación. Posteriormente, el nitrometano ataca a la imina formada tras el cierre del biciclo, y finalmente, la reducción de la imina con borohidruro sódico, da lugar también a la pérdida del grupo nitrometil.



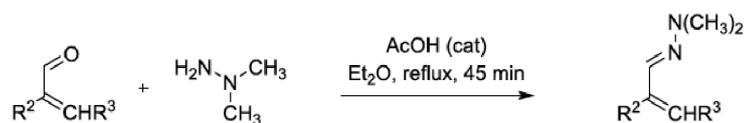
Esquema 8: Ruta 2 para la síntesis del núcleo de 2,6-metanobenzo[1,4]diazocina

La segunda ruta parte del tratamiento de la hidrazina con cianoborhidruro sódico en condiciones ligeramente ácidas, que da lugar a la reducción de la hidrazina, seguida de la ciclocondensación y la reducción de la imina formada.

Síntesis de los compuestos de partida de la serie (trabajo realizado en el laboratorio)

Síntesis de la hidrazona de partida

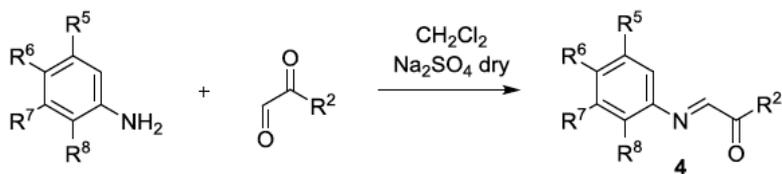
La dimetilhidrazona necesaria para esta reacción se prepara a partir de aldehídos α,β -insaturados a reflujo durante un periodo corto de tiempo con rendimientos en torno al 90%.



Esquema 9: Síntesis de la hidrazona de partida

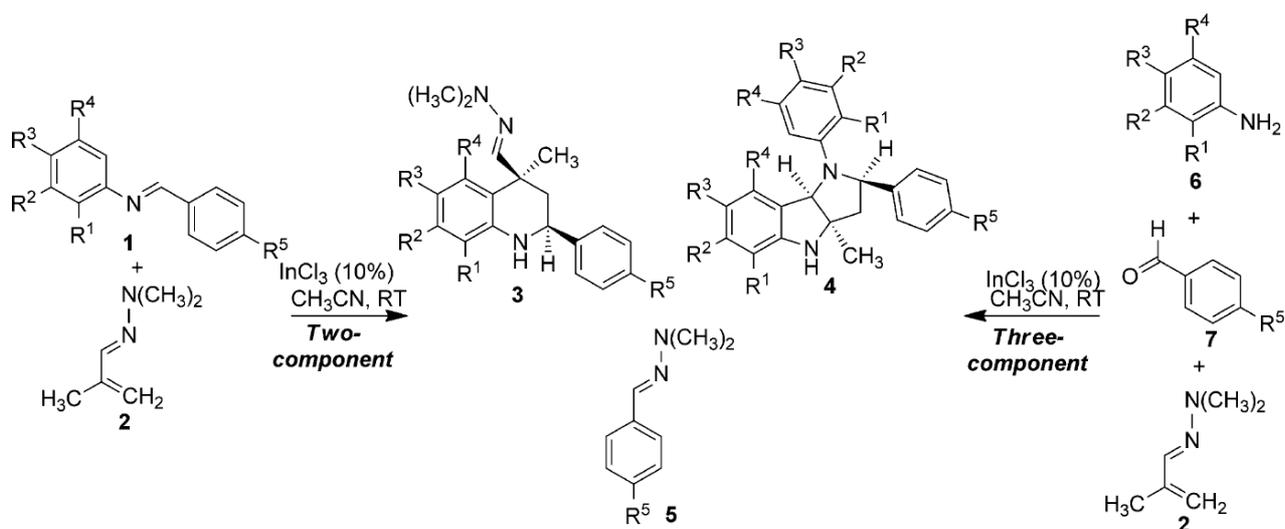
Síntesis de la imina de partida

La obtención previa de la imina se llevó a cabo con la reacción de un derivado de glicoxal y una anilina sustituida a temperatura ambiente (16).



Esquema 10: Síntesis de la imina de partida

Aplicación de la reacción de Povarov sobre los dos fragmentos sintetizados



Esquema 11: Desarrollo de la reacción de Povarov

En esta reacción realizada entre dos componentes, se produce una cicloadición 4+2, en la que se crean los enlaces entre C2 y C3, y entre C4 y C4a de manera estereoselectiva con buenos rendimientos y dando lugar a bajos rendimientos de productos secundarios de reacción.

Aunque esta reacción funciona bastante bien, en algunos casos, se pueden formar subproductos (compuesto 4 en el esquema) debido a una reacción de cicloadición originando una anilina que ataca a la imina o una reacción de transaminación (compuesto 4 en el esquema). La realización de esta reacción en "one pot" produce un aumento de 4 y de 5, como subproductos (15).

Por este motivo, en lugar de añadir la hidrazona, el derivado de glicoxal y la anilina sustituida en una sola operación, se decidió formar la imina como paso previo.

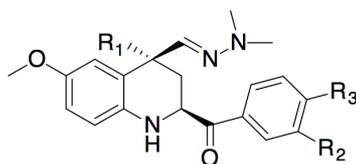


Figura 6: Compuestos de partida sintetizados en el trabajo de laboratorio

Después de la realización de varias pruebas experimentales, se determinaron los rendimientos en la obtención de diversos compuestos, como se muestra en la siguiente tabla:

Nombre del compuesto	Peso Molecular (g/mol)	Tiempo (h)	Diastereoselectividad	R ₁	R ₂	R ₃	Rendimiento
JM02	430,33	3	83:17	Me	Br	H	63%
JM04	419,12	5	84:16	Me	Cl	Cl	78%
JM06	365,21	4	69:31	Et	H	H	50%
JM08	365,21	3	80:20	Me	H	Me	66%

Tabla 2: Relación de los compuestos sintetizados y rendimientos obtenidos

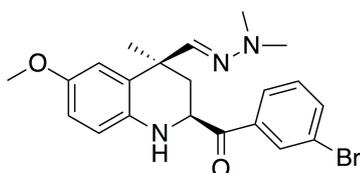


Figura 8: JM02

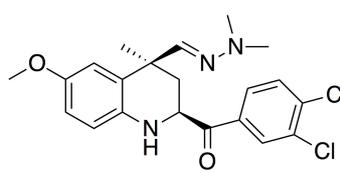


Figura 9: JM04

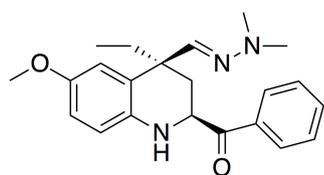


Figura 10: JM06

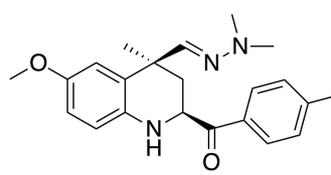


Figura 11: JM08

La presencia de un grupo metoxi en C6 produce un aumento del rendimiento de la reacción de Povarov, debido a su carácter donador de electrones. Grupos aceptores en C6 producen un aumento de la producción del subproducto **5**, resultante de una reacción de transaminación. Por ello, para aumentar el rendimiento de la reacción se utilizó la *p*-anisidina como arilamina de partida. Por otro lado, no se ha podido demostrar que la presencia de grupos aceptores o donadores en el anillo aromático proveniente del glicoxal pueda aumentar el rendimiento total, la formación de subproductos o la diastereoselectividad.

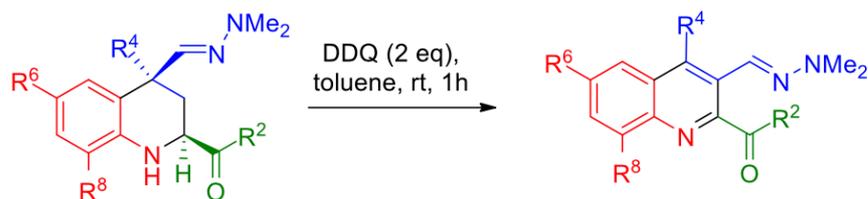
La síntesis de tetrahydroquinolinas mediante la reacción de Povarov es de gran interés no solo por la posibilidad de llegar al producto con unos rendimientos elevados, sino también por la diastereoselectividad de la misma. Las THQ sintetizadas sin grupo carbonilo en el radical de C2, obtienen una diastereoselectividad del 100% *cis*, mientras que el resto varían.

En este caso, la diastereoselectividad de las tetrahydroquinolinas sintetizadas se sitúa alrededor de 4:1 (*cis:trans*), aunque JM06, la THQ con un grupo etil en R2, posee una diastereoselectividad menor debido a la presencia de este grupo. La mayor producción del isómero *trans* es debido a la menor interacción entre el anillo aromático en C2 y el radical en C4.

Aromatización del anillo de THQ con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ)

Como complemento al estudio anterior, Los compuestos sintetizados pueden ser oxidados en condiciones suaves para dar lugar a los correspondientes derivados de quinolina. El DDQ es un reactivo oxidante utilizado para la deshidrogenación de diversos compuestos, entre ellos alcoholes y la aromatización de compuestos cíclicos saturados. Tras la deshidrogenación con dos equivalentes de DDQ se produce la transposición del grupo *N,N*-dimetilhidrazona-metil al carbono 3, generando una quinolina.

Debido a la acción oxidante de este reactivo, el primer equivalente actúa deshidrogenando el enlace entre N y C2, mientras que el segundo capta un protón en C3 generando un carbocatión, que tras la trasposición del grupo hidrazonometil a C3 termina formando una quinolina 2, 3, 4 sustituida. La posterior hidrólisis de la hidrazona permite la funcionalización del radical en 3 de la quinolina.



Esquema 11: Aromatización del anillo de tetrahydroquinolina con DDQ

VI. PARTE EXPERIMENTAL

La síntesis de las tetrahydroquinolinas de interés se fundamenta en los siguientes pasos:

1. Reacción de la anilina con el glioxal
2. Síntesis de la hidrazona de partida
3. Reacción de Povarov entre la imina anterior con la hidrazona

1. En primer lugar, se produce la reacción entre la anilina y el glioxal bajo agitación durante una hora, utilizando diclorometano como disolvente y en presencia de sulfato sódico, que capta el agua liberada en la reacción. Posteriormente, se procede al filtrado y secado del contenido del matraz. Finalmente, se procede a la identificación por $^1\text{H-NMR}$ del compuesto. El crudo obtenido fue utilizado en próximas reacciones sin posterior purificación.

2. A su vez, para la síntesis de la hidrazona de partida, se añade *N,N*-dimetilhidrazina a la solución de acroleína (1 eq) bajo agitación empleando dietil éter como disolvente. Posteriormente, se añade 1 mL de ácido acético gota a gota con agitación, dejando la solución 45 min a reflujo.

Tras enfriar la solución, se lava con NaHCO_3 (2 x 50 mL) y agua (2 x 50 mL). El conjunto de las fases orgánicas se seca con sulfato de sodio anhidro, eliminándose el disolvente a presión reducida y vigilando que la temperatura del baño no supere los 60°C , para evitar así la volatilización de la hidrazona. El crudo obtenido fue utilizado en la siguiente reacción sin posterior purificación.

3. A continuación, se lleva a cabo la reacción de Povarov. Se disuelve la imina obtenida en el paso 1 en acetonitrilo, y se añade 10% mol de tricloruro de indio como catalizador. Después de la disolución de ambos, se añade la hidrazona gota a gota con agitación.

Se comprueba el final de la reacción por cromatografía en capa fina (3-6 horas), y se corta la reacción con agua si ha finalizado. Posteriormente, se lleva a cabo una extracción con acetato de etilo (3 x 15 mL), eliminándose el catalizador en la fase acuosa. El conjunto de las fases orgánicas se seca con sulfato de sodio anhidro, y se elimina el disolvente a presión reducida.

Para la purificación del compuesto, se emplea una columna cromatográfica en gel de sílice, utilizando mezclas 95:5-90:10 de hexano con acetato de etilo como fase móvil. A continuación se muestran los espectros obtenidos de dos tetrahidroquinolinas sintetizadas.

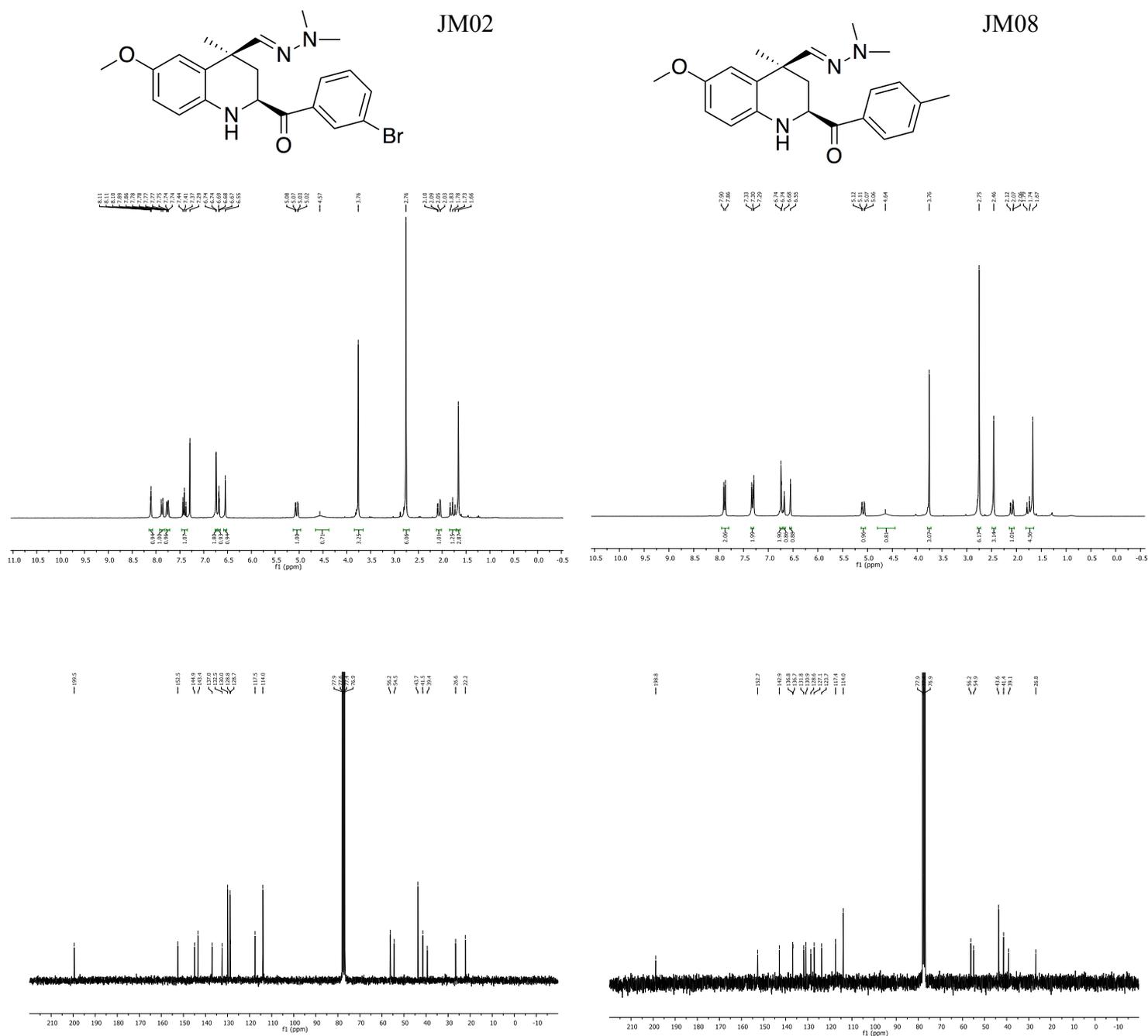


Figura 12: ¹H-NMR (arriba) y ¹³C-NMR (abajo) obtenidos de JM02 y JM08

VII. CONCLUSIONES

La relevancia actual de la reacción de Povarov para la síntesis y desarrollo de compuestos de interés biológico se demuestra a través de la gran cantidad de moléculas farmacológicamente activas que poseen estructura de tetrahydroquinolinas. El alto rendimiento, la diastereoselectividad de la misma y la posibilidad de realizar la reacción en un solo paso permiten su uso en investigación para el descubrimiento y desarrollo de fármacos.

En el caso de estos experimentos, se ha decidido optimizar la reacción para obtener las tetrahydroquinolinas deseadas introduciendo un grupo donador en C6, aumentando así el rendimiento. Se ha podido ver como la síntesis de JM06, el compuesto con un grupo etilo en R3 no solo daba un menor rendimiento frente a las otras 3 tetrahydroquinolinas, sino que también la diastereoselectividad era menor.

Además, la gran cantidad de sustratos posibles para la reacción demuestra la polivalencia de la misma. En este caso, los compuestos sintetizados fueron utilizados para la síntesis de fármacos multidiana, con una posterior funcionalización del aldehído proveniente de la hidrólisis de la hidrazona. Esta funcionalización habilita nuevas posibles vías en el descubrimiento de nuevas moléculas farmacológicamente activas con el núcleo de tetrahydroquinolina.

Aparte de las actividades biológicas ya descritas de las tetrahydroquinolinas, estas moléculas presentan un gran potencial en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas, mediante la síntesis de ligandos dirigidos a múltiples dianas (MTDL) y a través de otras vías sintéticas como la de los compuestos con núcleo de 2,6-metanobenzo [1,4]diazocina.

Debido a las dificultades actuales que presenta el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, como es la EA, los heterociclos nitrogenados, entre ellos las tetrahydroquinolinas, representan una posible futuro terapéutico. Por ello, se suceden diversas líneas de investigación para la optimización de moléculas basadas en el núcleo de tetrahydroquinolina para tratar diversas patologías.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1) OECD. *Health at a Glance: OECD Indicators*. **2017**, 204-205
- 2) Lopategui Cabezas, I., Herrera Batista, A. *Revista cubana de investigaciones biomédicas*. **2010**. 29,10.
- 3) Dragicevic, N.; Delic, V.; Cao, C.; Copes, N.; Lin, X.; Mamcarz, M. *Neuropharmacology*. **2018**, 63(8), :1368-79.
- 4) Lim, N.K.; Villemagne, V.L.; Soon, C.P.; Rowe, C. C.; Li, Q.X. *Journal of Alzheimer's Disease*. **2011**, 26(4): 779-86.
- 5) Fernández-Moriano, C., González-Burgos, E., Gómez-Serranillos, M. 2018. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. **2015**, 30.
- 6) Axelsen, P. H., Harel, M., Silman, I., & Sussman, J. L. *Protein Science : A Publication of the Protein Society*. **1994**, 3(2), 188–197.
- 7) Ordentlich, A. ; Barak, D. ; Sod-Moriah, G. ; Kaplan, D. ; Mizrahi, D. ; Segall, Y.; M, Kronman, C. ; Karton, Y. ; Lazar, A. ; Marcus, D. ; Velan, B. ; Shafferman, A. *Chemico-Biology Interactions*. **2005**, 15;157-158:191-8
- 8) Tewari, D.; Stankiewicz, A. M.; Mocan, A.; Sah, A.; Tzvetkov, N. T.; Huminiecki, L.; Atanasov, A. G. *Front Aging Neurosci*. **2018**, 10, 3.
- 9) Pohanka, M. *International Journal of Molecular Sciences*. **2012**; 13(2), 2219–2238.
- 10) Díaz-Hernández, M. ; Gualix, J. ; Gómez-Villafuertes, R. ; Castro, E. ; Pintor, J.; Miras-Portugal, M. T. *Anal. Real Academia de Farmacia* **2000**, 66.
- 11) Menéndez, J. C. ; Sridharan, V. ; Suryavanshi, P. A. *Chemical Reviews*. **2011**, 111, 7157–7259
- 12) Du, Y.; Hu, Y.; Zhu, Y.; Tu, X.; Han, Z.; Gong, J. *Journal of Organic Chemistry*. **2015**, 80, 4754-4759.
- 13) Yan, M.; Jin, T.; Chen, Q.; Ho, H. E.; Fujita, T.; Chen, L.Y.; Bao, M.; Chen, M. W.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *Organic Letters*. **2013**, 15, 1484-1487.
- 14) Povarov, L. S. *Russian Chemical Reviews*, **1967**, 36(9), 656-670.

- 15) Torres, P. R. Aplicación de nuevos procesos multicomponente a la síntesis de derivados de quinolina (Tesis doctoral). **2012**, *Universidad Complutense de Madrid*.
- 16) Bianchini, G. Desarrollo y aplicaciones de la reacción de Povarov aza-viníloga de alfa cetoiminas (Tesis doctoral). **2017**, *Universidad Complutense de Madrid*.
- 17) Alzate-Morales, J. ; Bernal, C. ; Güiza, F. ; Gómez, M. ; Ramírez, D. ; Rodríguez, Y.A.; Romero, A. R. *Chemical Biology Drug Design*. **2016**, 88, 498–510.
- 18) Gutierrez, M.; Arevalo, B; Valdes, F.; Martinez, G. ; Vallejos, G. ; Carmona, U.; Astudillo, L. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* **2015**, 73, 351-358
- 19) Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Organic & biomolecular chemistry*, **2007**, 5(9), 1351-1353.
- 20) Romero Bohórquez, A. R. ; Merchan, D. ; Kouznetsov, V. *Scientia et technica*, **2007**, 13(33).